

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Natacha MARSOLLIER

.....
Présentée et soutenue publiquement le 29 octobre 2012

**Thérapeutiques actuelles et perspectives de
traitement du diabète de type 1**

Président : M. Jean-Marie BARD, PU-PH Biochimie

Membres du jury : Mme Edith BIGOT, MCU-PH Biochimie
M. Marc PAHUD, Pharmacien

SOMMAIRE

Table des illustrations	7
Liste des tableaux.....	9
Abréviations	10
Introduction.....	13
I. le diabète de type 1.....	14
I.1. Définition.....	14
I.2. Le pancréas.....	16
I.2.1. Anatomie	16
I.2.2. Le pancréas endocrine	17
I.2.2.1. Les îlots de Langerhans	17
I.2.2.2. L'insuline.....	19
I.2.2.2.1. Structure générale.....	19
I.2.2.2.2. Biosynthèse	19
I.2.2.2.3. Contrôle de la sécrétion	20
I.2.2.2.4. Mécanisme d'action	23
I.2.2.2.5. Effets physiologiques	25
I.2.2.2.6. Cinétique	26
I.2.2.3. Le glucagon.....	26
I.2.2.3.1. Structure générale.....	26
I.2.2.3.2. Biosynthèse	27
I.2.2.3.3. Contrôle de la sécrétion	27
I.2.2.3.4. Mécanisme d'action	28
I.2.2.3.5. Effets physiologiques	28
I.2.2.3.6. Cinétique	29
I.2.2.4. Autres hormones.....	29
I.2.2.5. Interaction insuline/glucagon	30
I.2.3. Le pancréas exocrine	30
I.3. Homéostasie du glucose	31

I.3.1. Organes producteurs et consommateurs de glucose	31
I.3.2. Maintien de la glycémie	32
I.3.2.1. Régulation de la production hépatique de glucose	32
I.3.2.2. Maintien de la glycémie après un repas	32
I.3.2.3. Maintien de la glycémie en période de jeûne.....	35
I.4. Physiopathologie et étiologies	37
I.4.1. Prédisposition génétique	38
I.4.2. Les facteurs environnementaux.....	38
I.4.3. Le processus auto-immun	39
I.5. Diagnostic	39
I.6. Les examens à effectuer le long de la vie du diabétique	40
I.6.1. A chaque consultation.....	40
I.6.2. Tous les 3 mois	40
I.6.3. Une fois par an	40
I.7. Le dosage de la glycémie et de l'hémoglobine glyquée.....	41
I.8. Les complications du diabète	43
I.8.1. Les complications métaboliques aiguës du DT1	43
I.8.1.1. Le coma hypoglycémique	43
I.8.1.2. Le coma acido-cétosique.....	44
I.8.2. Les complications dégénératives	45
I.8.2.1. Complications au niveau du système vasculaire.....	45
I.8.2.2. Complications au niveau du système nerveux.....	45
I.8.2.3. Prévention	46
II. Historique de la découverte de l'insuline et des traitements du diabète	47
III. Thérapeutiques actuelles : prise en charge multidisciplinaire.....	49
III.1. L'insulinothérapie.....	49
III.1.1. Objectifs de l'insulinothérapie dans le DT1	49
III.1.2. Les insulines de synthèse	49
III.1.2.1. Principes de la synthèse	49
III.1.2.2. Insulines humaines et analogues	50
III.1.2.2.1. Propriétés de l'insuline humaine de synthèse	50
III.1.2.2.2. Création des analogues de l'insuline.....	51

III.1.2.2.3. Les analogues rapides de l'insuline.....	52
III.1.2.2.4. Les analogues lents de l'insuline.....	52
III.1.2.2.5. Les mélanges d'insuline : les premix.....	53
III.1.2.3. Les insulines commercialisées.....	54
III.1.3. Les injections.....	55
III.1.3.1. Les modes d'administration.....	55
III.1.3.2. L'injection en pratique.....	56
III.1.3.2.1. Les principes de l'injection d'insuline.....	56
III.1.3.2.2. L'injection d'insuline en pratique.....	61
III.1.3.2.3. Devenir des aiguilles usagées.....	66
III.1.3.2.4. Conservation des insulines.....	67
III.1.3.3. Les différents schémas d'injections.....	67
III.1.4. Les pompes à insuline.....	69
III.1.4.1. Le traitement par pompe à insuline externe.....	69
III.1.4.1.1. Principes et matériel.....	70
III.1.4.1.2. Mise en place de la pompe et changement du cathéter.....	71
III.1.4.1.3. Utilisation de la pompe.....	72
III.1.4.1.4. Avantages.....	73
III.1.4.1.5. Inconvénients.....	73
III.1.4.1.6. Indications.....	74
III.1.4.1.7. Cas pour lesquels la pompe n'est pas recommandée.....	74
III.1.4.1.8. De nouvelles technologies.....	74
III.1.4.2. Le traitement par pompe à insuline implantable.....	75
III.2. L'auto-surveillance glycémique.....	76
III.2.1. Comment pratiquer l'ASG ?.....	76
III.2.2. Le carnet de surveillance.....	77
III.2.3. Les signes et causes d'une hypoglycémie et conduite à tenir.....	78
III.2.4. Les signes et causes d'une hyperglycémie et conduite à tenir.....	79
III.3. Aspects nutritionnels et adaptation des doses : l'insulinothérapie fonctionnelle.....	80
III.3.1. L'autocontrôle glycémique : élément clé de l'IF.....	80
III.3.2. Déterminer les besoins insuliniques de base.....	80
III.3.3. Déterminer les besoins prandiaux.....	81

III.3.4. Détermination du correctif thérapeutique	81
III.3.5. Exemple de calcul de la dose d'insuline en fonction de la composition du repas	82
III.4. Education thérapeutique	83
IV. Perspectives de traitement et prévention	84
IV.1. Greffe de pancréas.....	84
IV.1.1. Historique et principe	84
IV.1.2. A qui s'adresse la greffe de pancréas ?.....	84
IV.1.3. Sélection des donneurs	85
IV.1.4. Activité de greffe pancréatique et résultats	86
IV.1.5. Complications et effets secondaires	87
IV.2. La thérapie cellulaire : la transplantation d'îlots de Langerhans.....	87
IV.2.1. Principe	87
IV.2.2. Historique.....	88
IV.2.3. A qui s'adresse la transplantation.....	88
IV.2.4. Sélection des donneurs.....	90
IV.2.5. Technique.....	90
IV.2.6. Essais cliniques / résultats	91
IV.2.7. Facteurs limitants et risques	92
IV.2.8. Amélioration de la technique	92
IV.3. Pancréas artificiel	94
IV.3.1. Principes	94
IV.3.2. Les trois éléments-clés du pancréas artificiel	94
IV.3.2.1. Le détecteur de glucose	95
IV.3.2.2. Le système d'administration de l'insuline	96
IV.3.2.3. Le contrôle de l'administration d'insuline	97
IV.3.3. A qui s'adresse le pancréas artificiel.....	97
IV.3.4. Essais cliniques / résultats	97
IV.4. Les cellules souches	99
IV.4.1. Définition d'une cellule souche	99
IV.4.2. Résultats des études	100
IV.4.2.1. Transplantation de cellules souches hématopoïétiques (CSH) autologues .	100

IV.4.2.2. Les cellules souches pluripotentes induites (iPS)	102
IV.4.2.3. Soigner des rats diabétiques grâce aux CS du bulbe olfactif et de l'hippocampe.....	103
IV.4.2.4. Rééduquer les lymphocytes grâce aux cellules souches	105
IV.5. Les autres voies de recherche.....	107
IV.6. Prévention.....	108
Conclusion	109
Références bibliographiques.....	110

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1: Carte des taux d'incidence (pour 100 000 habitants) du diabète de type 1 chez les enfants (Soltesz <i>et al</i> , 2007).....	15
Figure 2: Le pancréas (d'après www.visceral-surgery.ch)	16
Figure 3: Innervation des îlots de Langerhans (Magnan <i>et al</i> , 2005)	18
Figure 4: Structure de l'insuline (www.medicopedia.net).....	19
Figure 5: Biosynthèse de l'insuline (www.exobiologie.info).....	20
Figure 6: Principaux facteurs de sécrétion d'insuline (Magnan <i>et al</i> , 2005).....	21
Figure 7: Influence d'un repas sur la glycémie et l'insulinémie (svt.ac-dijon.fr)	21
Figure 8: Mécanismes intracellulaires principaux de la sécrétion d'insuline induite par le glucose dans la cellule β (www.biodeug.com).....	22
Figure 9: Récepteur de l'insuline (cochin.inserm.fr)	23
Figure 10: Mécanisme d'action de l'insuline (d'après Saltiel & Kahn, 2001).....	24
Figure 11: Structure du glucagon (www.medicopedia.net).....	26
Figure 12: Devenir du préproglucagon (d'après pharmrev.aspetjournals.org).....	27
Figure 13: Boucles élémentaires de régulation du glucagon (d'après Grimaldi, 2009).....	28
Figure 14: Régulation de la glycémie par l'insuline et le glucagon (blog-svt.blogspot.fr)	30
Figure 15: Absorption du glucose, fructose et galactose (www.medatice-grenoble.fr)	32
Figure 16: La glycolyse (www.uel.education.fr).....	33
Figure 17: Production d'ATP à partir du pyruvate (www.snv-jussieu.fr).....	34
Figure 18: La glycogénogénèse (stapscrew.free.fr)	34
Figure 19: La glycogénolyse (stapscrew.free.fr).....	35
Figure 20: La néoglucogénèse (ead.univ-angers.fr).....	36
Figure 21: La lipogénolyse (stapscrew.free.fr).....	36
Figure 22: Physiopathologie du diabète de type 1 (memobio.fr).....	37
Figure 23: Dosage de la glycémie par l'hexokinase (Felgner, 2011)	41
Figure 24: Phénomène de glycation de l'hémoglobine (www.ftlpo.net)	42
Figure 25: Risque de complications en fonction du taux d'HbA1c dans le DT1 (www.a1cnow.com)	46
Figure 26: Synthèse d'insuline par génie génétique (genet.univ-tours.fr)	50
Figure 27: Modifications structurales des principaux analogues de l'insuline (Verge, 2004) .	51
Figure 28: Cinétique des insulines (Strivay, 2009)	53
Figure 29: Les insulines commercialisées en France et leurs propriétés (d'après afd.asso.fr et www.bd.com).....	54
Figure 30: Seringues à insuline (www.bd.com).....	55
Figure 31: Composition d'un stylo à insuline (ansm.sante.fr).....	56
Figure 32: Coupe de la peau (www.bd.com).....	57
Figure 33: Epaisseur du tissu sous-cutané en fonction du site d'injection (d'après www.bd.com).....	57
Figure 34: Composition d'une aiguille pour stylo à insuline (www.mylife-diabetescare.fr) ...	58

Figure 35: Tableau récapitulatif des aiguilles et leurs utilisations (d'après diabsurf.com et sante-limousin.fr)	59
Figure 36: La rotation des zones (www.bd.com)	60
Figure 37: Lipohypertrophies (www.sante-limousin.fr).....	61
Figure 38: Insuline basale et postprandiale (www.adiph.org).....	67
Figure 39: Schéma basal bolus (univ-nantes.fr)	68
Figure 40: Schéma à 3 injections par jour (www.vitalaire.fr)	69
Figure 41: Composition d'une pompe à insuline (www.vitalaire.fr).....	70
Figure 42: Pompe à insuline et cathéter (www.glucomaitre.com).....	70
Figure 43: Appareil de pose de cathéter (www.aywaille1.be).....	71
Figure 44: Sites de pose du cathéter (eclairersurlapompe.fr)	72
Figure 45: Insulinothérapie sous pompe à insuline (accu-check.fr)	72
Figure 46: Pompe Paradigm® (doctissimo.fr).....	74
Figure 47: Pompe Omnipod® (vivreavecundiabete.com)	75
Figure 48: Exemple de page d'un carnet de suivi glycémique (www.afd.asso.fr)	77
Figure 49: Evolution de l'activité de greffe pancréatique depuis 2000 (d'après www.agence-biomedecine.fr)	86
Figure 50: Survie du greffon pancréatique selon le type de greffe (d'après www.agence-biomedecine.fr)	86
Figure 51: Etapes de la greffe d'îlots (univ-lille.fr)	91
Figure 52: Principe de la boucle fermée dans le pancréas artificiel	94
Figure 53: Réaction d'oxydation du glucose	95
Figure 54: Concentrations du peptide C (en ng/mL) chez 12 patients après la transplantation (Couri, 2009).....	101
Figure 55: Production d'insuline par les cellules en fonction de la concentration en glucose (in vitro) (Alipio <i>et al</i> , 2010)	102
Figure 56: Evolution de la glycémie des souris à jeun après le traitement (Alipio <i>et al</i> , 2010)	103
Figure 57: Relations de NeuroD1 avec la protéine Wnt3, IGFBP4 et le gène de l'insuline....	104
Figure 58: Glycémie chez les rats après la greffe de CS (Kuwabara <i>et al</i> , 2011)	104
Figure 59: Vue d'ensemble du système d'éducation des lymphocytes par les CS (d'après Zao <i>et al</i> , 2012).....	105
Figure 60 : Concentration en peptide C à jeun avant et après traitement (d'après Zao <i>et al</i> , 2012).....	106
Figure 61 : Concentration en peptide C après un apport de glucose oral (d'après Zao <i>et al</i> , 2012).....	106

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Classification étiologique du diabète (d'après Craig <i>et al</i> , 2009).....	14
Tableau 2: Risque de DT1 en France (d'après Mosaad <i>et al</i> , 2012 et Grimaldi, 2000).....	38
Tableau 3: Calcul de la dose d'insuline en fonction de la composition d'un repas	82
Tableau 4: Critères d'inclusion des receveurs pour la greffe de pancréas (d'après Baertschiger <i>et al</i> , 2006).....	85
Tableau 5: Critères d'inclusion des donneurs pour la greffe de pancréas (d'après Baertschiger <i>et al</i> , 2006).....	85
Tableau 6: Autres critères d'inclusion du receveur d'îlots (d'après Baertschiger <i>et al</i> , 2006 et Langlois, 2008).....	89
Tableau 7: Critères d'inclusion du donneur (d'après Baertschiger <i>et al</i> , 2006)	90

ABREVIATIONS

Ac : Anticorps

ACC : Acétyl-CoA Carboxylase

ADA : American Diabetes Association

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AMPC: Adenosine MonoPhosphate cyclique

ASG: Auto-Surveillance Glycémique

ATG : Globuline Anti Thymocyte

ATP : Adénosine TriPhosphate

°C: degrés Celsius

CGMS®: Continuous Glucose Monitoring System®

CHU: Centre Hospitalier Universitaire

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CMV : CytoMégaloVirus

CNAMTS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CS: Cellules Souches

CSA : Cellules Souches Adultes

CSE : Cellules Souches Embryonnaires

CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques

DCCT : Diabetes Control and Complications Trial

DMEM/F12: Dulbecco's Modified Eagle Medium: Nutrient Mixture F-12),

DT1 : Diabète de Type 1

DT2 : Diabète de Type 2

ERK: Extracellular signal-Regulated Kinase

ETP : Education Thérapeutique

FAS : Fatty Acid Synthase

FBS : Sérum Fœtal de Bœuf

FDA: Food Drug Administration

g : grammes

g/L : grammes par Litre

G6P : Glucose 6 Phosphate

G6Pase : Glucose 6 Phosphatase
GABA : Acide Gamma-AminoButyrique
GAD : Glutamate Acide Décarboxylase
GAD-A : Alun formulé GAD65
GCSF : Granulocyte Colony-Stimulating Factor
GLP: Glucagon-Like Peptides
HbA1c : Hémoglobine glyquée
HDL : High Density Lipoprotein
HHM®: Hypoglycemia Hyperglycemia Minimizer®
HLA : Human Leucocyte Antigens
IF : Insulinothérapie Fonctionnelle
IL2 : InterLeukine 2
IP: IntraPéritonéale
IP1: Intervening Peptide 1
IP2: Intervening Peptide 2
iPS : cellules Souches Pluripotentes induites
IPTR : International Pancreas Transplant Registry
IRS : Insulin Receptor Substrates
KCl : Chlorure de potassium
Klf4 : Krueppel-like factor 4
LTGS®: Long-Term Glucose Sensor®
LTSS®: Long-Term Sensor System®
MAILPAN : MAcro-encapsulation d'ILots PANcréatiques
MAP: Mitogen-Activated Proteins
MEK : MAPK kinase
mg/dL : milligrammes par décilitre
mm : millimètres
mmol/L : millimoles par litre
MO : Moelle Osseuse
MPGF : Fragment Majeur du ProGlucagon
NADH : Nicotinamide Adenine Dinucleotide
nm : nanomètres

NPH : Protamine Neutre de Hagedorn

Oct 4 : Octamer-binding transcription factor 4

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA: Pancréas Artificiel

PDH : Pyruvate DésHydrogénase

PEPCK : PhosphoEnolPyruvate CarboxyKinase

PI3 kinase : Phosphatidyl-Inositol 3-kinase

PKA: Protéine Kinase A

SGLT-1 : Sodium Glucose coTransporteur 1

SNA : Système Nerveux Autonome

SNP : Système Nerveux Périphérique

SOS: Son Of Sevenless

Sox2: Sex determining Region Y-related High Mobility Group-box gene 2

UI/kg/jour : Unités Internationales par kilogrammes par jour

VIP : Peptide Vasoactif Intestinal

INTRODUCTION

Le diabète est devenu un véritable problème de santé publique. En 2011, il touchait 346 millions de personnes dans le monde. Le nombre de sujets atteints est de plus en plus important, notamment dans les pays en voie de développement.

Il existe principalement deux types de diabètes : le diabète de type 1 et le diabète de type 2. Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune dont les causes ne sont à l'heure actuelle pas entièrement élucidées. Concernant le diabète de type 2, le surpoids, l'obésité et la sédentarité en sont les principales causes.

Nous nous intéresserons ici plus particulièrement au traitement du diabète de type 1.

Trouver des thérapeutiques de plus en plus performantes et permettant d'améliorer la vie des patients diabétiques de type 1 a toujours été d'actualité. En effet, comme nous le verrons, cette maladie chronique a de nombreux effets secondaires qu'il faut essayer au maximum de limiter.

Depuis plusieurs dizaines d'années, les chercheurs se penchent aussi sur le côté curatif, notamment pour le diabète de type 1. Guérir du diabète de type 1 est un espoir qui pourrait devenir réalité.

Dans une première partie, les caractéristiques du diabète de type 1 seront décrites ainsi que les mécanismes et hormones intervenants.

Dans une seconde partie, l'historique de la découverte de l'insuline, hormone clé du diabète de type 1 et de son traitement, sera évoqué. Nous verrons aussi les différentes étapes qui ont conduit à la mise au point de traitements antidiabétiques.

Dans une troisième partie, après avoir exposé les différentes insulines existantes, les thérapeutiques actuelles du diabète de type 1 seront abordées.

Enfin, nous verrons les principaux axes de recherche en cours pour le traitement curatif du diabète de type 1 mais aussi pour la prévention.

I. LE DIABETE DE TYPE 1

I.1. Définition

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le diabète est une maladie caractérisée par une hyperglycémie chronique qui apparaît lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline ou que l'organisme n'utilise pas correctement l'insuline produite.

La cause de cette hyperglycémie chronique est d'origine multiple. C'est pourquoi on distingue différents types de diabètes, dont les deux principaux sont le diabète de type 1 (DT1) et le diabète de type 2 (DT2).

Le DT1 est caractérisé par une déficience de sécrétion d'insuline alors que le DT2 résulte d'une mauvaise utilisation de l'insuline par les cellules de l'organisme, on parle dans ce cas d'insulino-résistance.

Le DT1 représente 5,5% des diabètes dans le monde, contre 92% pour le DT2 et 2,5% pour les autres diabètes [80]. Parmi ces derniers on retrouve le diabète gestationnel qui est une hyperglycémie chronique apparue pendant la grossesse.

Type de diabète	Etiologie	Pourcentage dans le monde
Diabète type 1	<ul style="list-style-type: none"> • Destruction auto-immune des cellules β • Idiopathique 	5,5%
Diabète type 2	<ul style="list-style-type: none"> • Résistance à l'insuline et / ou perte des cellules β 	92%
Diabète gestationnel	<ul style="list-style-type: none"> • Apparition durant la grossesse 	2,5%
Autres types spécifiques <ul style="list-style-type: none"> • Déficit génétique de la fonction des cellules β • Déficit génétique dans l'action de l'insuline • Atteinte du pancréas exocrine • Endocrinopathies • Médicaments / drogues • Infections • Formes immunomédiées rares • Syndromes génétiques associés au diabète 	<ul style="list-style-type: none"> • Diabètes MODY • Diabètes néonataux ; diabètes mitochondriaux • Résistance à l'insuline ; lepréchaunisme • Diabète lipoatrophique • Mucoviscidose, pancréatite, hémochromatose • Syndrome de Cushing, acromégalie, phéochromocytome • Corticoïdes, ciclosporine, tacrolimus, L-asparaginase ; Diazoxide • Cytomégalovirus, rubéole congénitale • Syndrome de Stiff-man, anticorps antirécepteurs à l'insuline, déficits autoimmuns polyendocriniens APS • Syndrome de Down, syndrome de Klinefelter, syndrome de Turner, syndrome de Wolfram • Syndrome de Prader-Willi, autres 	

Tableau 1: Classification étiologique du diabète (d'après Craig *et al*, 2009)

Intéressons-nous plus particulièrement à l'épidémiologie du DT1. D'après les études DIAMOND et EURODIAB [20][14] et la carte ci-dessous, on voit que l'incidence du DT1 dans le monde montre une grande disparité selon les pays. En France, en 2002, l'incidence du diabète de type 1 est d'environ 10 pour 100 000 par an, soit environ 1400 nouveaux cas de diabète de type 1 par an chez les moins de 15 ans.

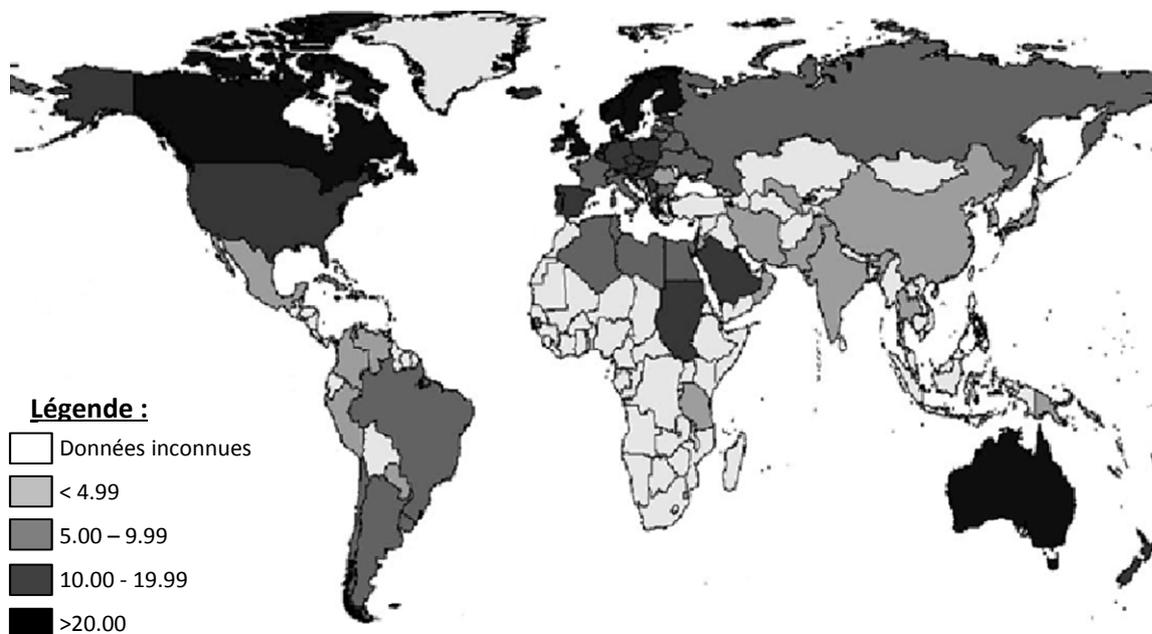


Figure 1: Carte des taux d'incidence (pour 100 000 habitants) du diabète de type 1 chez les enfants (Soltesz *et al*, 2007)

D'après les données de la caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS), le DT1 toucherait 150 000 individus, soit une prévalence de l'ordre de 0.25% en France (en 2002).

Concernant l'âge de révélation et de diagnostic du DT1, on note trois pics de fréquence : les 4/6 ans, les adolescents (12/15 ans) et les adultes jeunes. Dans 80% des cas, le diagnostic se fait avant 20 ans.

De plus, l'incidence du DT1 est légèrement plus élevée chez les garçons que chez les filles, cela semblerait lié à une susceptibilité plus grande à certaines infections virales chez les garçons. [15]

I.2. Le pancréas

I.2.1. Anatomie

Le pancréas est un organe profond situé en arrière de l'estomac et en avant de l'aorte, de la veine cave inférieure et des veines rénales. Il a un rôle clé dans la digestion via la production des enzymes pancréatiques par les acini exocrines mais également dans le métabolisme du glucose.

Il comporte trois parties : la tête, le corps et la queue. La tête s'appuie sur le duodénum tandis que la queue s'appuie sur la rate.

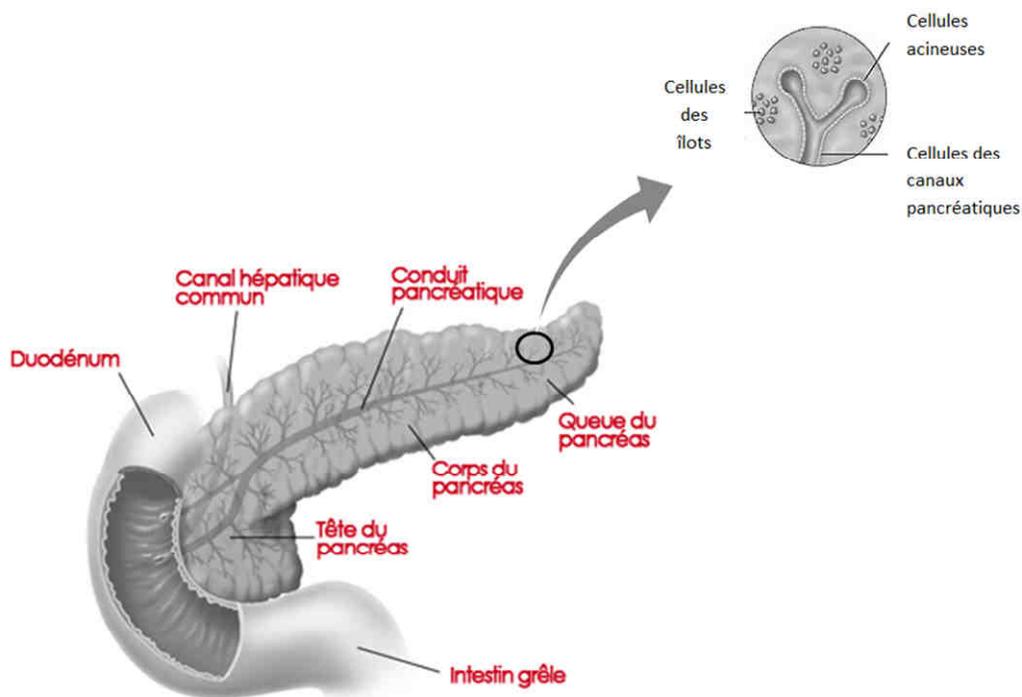


Figure 2: Le pancréas (d'après www.visceral-surgery.ch)

La vascularisation du pancréas se fait par une arrivée de sang artériel et par un drainage veineux.

Le sang artériel arrive par une des ramifications du tronc cœliaque : l'artère splénique. Une autre artère apporte du sang oxygéné au pancréas, c'est l'artère mésentérique supérieure.

Le drainage veineux se fait grâce à la veine splénique et la veine mésentérique supérieure. Ces deux veines s'unissent pour former la veine porte hépatique qui ira dans le foie.

L'innervation du pancréas se fait majoritairement par le système nerveux autonome (SNA), via les fibres nerveuses sympathique et parasymphatique.

Le pancréas une glande amphicrine, c'est-à-dire que c'est un organe à sécrétion endocrine et exocrine. On parle de fonction endocrine car il sécrète des hormones qui sont déversées dans le sang, et de fonction exocrine car il fabrique des enzymes digestives (qui forment le suc pancréatique) qui vont se déverser dans le duodénum par le canal de Wirsung. Toute sécrétion hormonale endocrine pancréatique transitera par le foie avant de rejoindre la circulation sanguine.

Ces deux fonctions sont indépendantes l'une de l'autre.

I.2.2. Le pancréas endocrine

I.2.2.1. Les îlots de Langerhans

Chez l'Homme, le pancréas endocrine représente environ 2% du pancréas total. Les cellules endocrines sont regroupées en amas compacts et sphériques appelés « îlots de Langerhans ». Ces îlots tiennent leur nom du chercheur Paul Langerhans qui fut le premier à les décrire.

On compte 1 à 2 millions d'îlots dans le pancréas humain, ils sont beaucoup plus nombreux au niveau de la queue du pancréas. En moyenne, un îlot contient 3000 cellules sécrétrices. Les cellules endocrines sont richement irriguées, ce qui fait que leurs sécrétions sont tout d'abord déversées dans l'espace extracellulaire avant d'être drainées par le sang.

Au sein de ces îlots, on peut déterminer quatre types cellulaires principaux. Il y a une sécrétion propre à chaque type cellulaire. [15]

- ➔ Les cellules β : ces cellules représentent la majorité de l'îlot (environ 80%), ce sont elles qui sécrètent l'insuline, seule hormone hypoglycémisante. De plus, elles sécrètent aussi l'Acide Gamma-AminoButyrique (GABA) et l'amyline.
- ➔ Les cellules α (ou A) représentent un peu moins de 20% de l'îlot de Langerhans et sécrètent le glucagon (hormone hyperglycémisante).
- ➔ Les cellules δ (ou D) représentent quant à elle 1% de l'îlot, elles sécrètent la somatostatine. Cette hormone inhibe la sécrétion d'insuline et de glucagon.
- ➔ Les cellules PP sécrètent le polypeptide pancréatique, elles représentent moins de 1% des cellules endocrines.

Dans les îlots, on distingue aussi deux autres types de cellules : les cellules D1 qui sécrètent le peptide vasoactif intestinal (VIP) et des cellules à sécrétion mixte qui sécrètent de la sérotonine, de la gastrine, ainsi que de la substance P. Pour la majorité ce sont des hormones exerçant un rôle régulateur au niveau du système digestif.

La vascularisation des îlots est assurée par des artérioles qui se ramifient en capillaires. Chaque îlot est drainé par six veinules post capillaires qui se déversent dans des vaisseaux de plus en plus gros.

Les îlots sont très richement innervés par le SNA. Une stimulation des fibres parasympathiques a notamment comme conséquence une augmentation de la sécrétion d'insuline, contrairement à une stimulation des fibres sympathiques qui contribuera à l'inhibition de la sécrétion d'insuline au cours du stress par exemple.

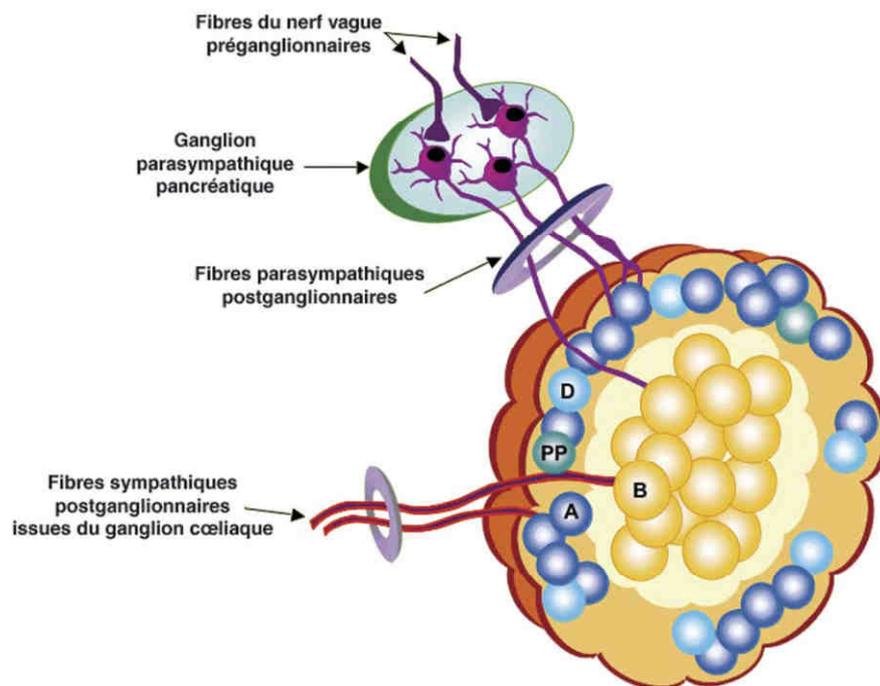


Figure 3: Innervation des îlots de Langerhans (Magnan *et al*, 2005)

Les cellules α et β représentent donc les deux types cellulaires majeurs de l'îlot de Langerhans. Les hormones qu'elles sécrètent, l'insuline et le glucagon, sont d'une importance majeure dans le maintien de l'homéostasie glucidique. Classiquement, l'insuline est considérée comme l'hormone de l'anabolisme, contrairement au glucagon qui est considéré comme l'hormone du catabolisme.

1.2.2.2. L'insuline

1.2.2.2.1. Structure générale

L'insuline fut la première protéine à avoir été séquencée en 1955 par le groupe de Sanger [40]. Il s'agit d'un polypeptide d'acides aminés dont le poids moléculaire est de 5807 Daltons. C'est un hétérodimère constitué de 2 chaînes polypeptidiques A et B reliées entre elles par deux ponts disulfures. Comme le montre le schéma suivant, la chaîne A de l'insuline de l'espèce humaine compte 21 acides aminés alors que la chaîne B en compte 30 (figure 4).

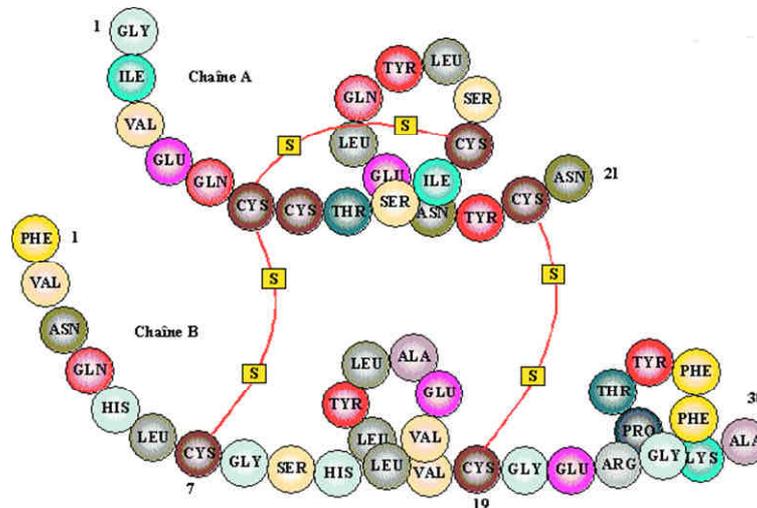


Figure 4: Structure de l'insuline (www.medicopedia.net)

1.2.2.2.2. Biosynthèse

Le gène de l'insuline est situé sur le bras court du chromosome 11 des cellules β des îlots de Langerhans. La biosynthèse de cette hormone passe par différentes étapes. En effet, l'insuline n'est pas synthétisée telle quelle, mais tout d'abord sous forme de pré-pro-insuline dans le réticulum endoplasmique rugueux des cellules β des îlots de Langerhans. Puis, la séquence « pré » qui sert à l'adressage est clivée pour donner la pro-insuline. La pro-insuline est donc formée par les chaînes A et B de l'insuline, reliées par le peptide C. Elle va être transportée dans l'appareil de Golgi et mise dans des granules sécrétoires où des enzymes vont scinder la pro-insuline en peptide C et en insuline. Les granules migrent alors vers la membrane plasmique, fusionnent avec cette dernière afin de libérer l'hormone active (l'insuline) ainsi que le peptide C (rôle inconnu) par exocytose. Il y a libération en concentration équimolaire d'insuline et de peptide C par la cellule β .

Il est important de noter que les cellules β ont une capacité de stockage importante. En effet, elles sont capables de stocker de l'insuline dans les vésicules de sécrétion, elles en contiennent chacune en moyenne 10 000.

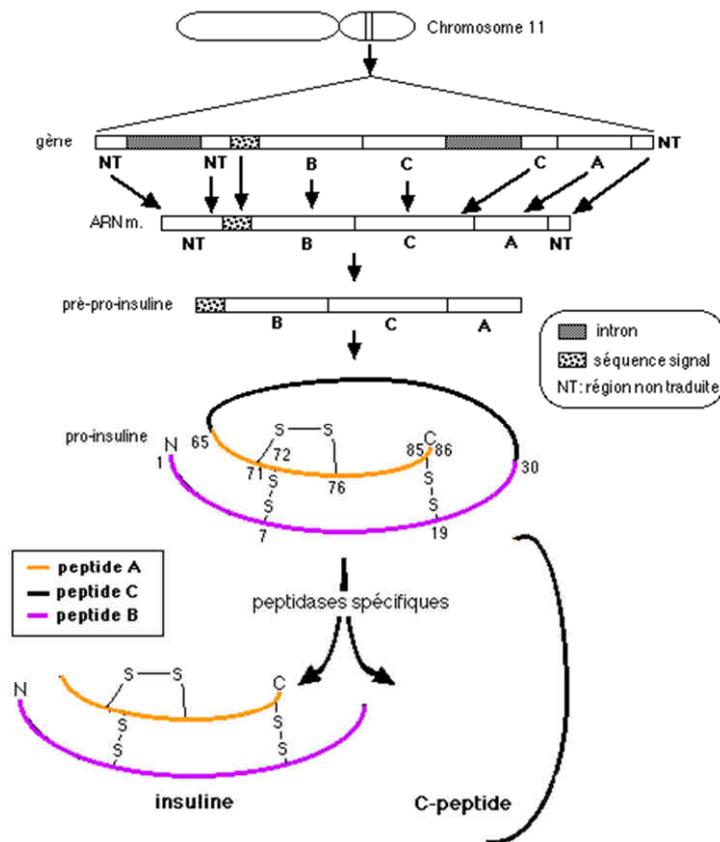


Figure 5: Biosynthèse de l'insuline (www.exobiologie.info)

I.2.2.2.3. Contrôle de la sécrétion

La production d'insuline dépend de nombreux stimuli que l'on peut classer en 2 groupes.

Tout d'abord un stimulus déclencheur (ou primaire) qui va pouvoir déclencher à lui seul la sécrétion d'insuline, il s'agit du glucose.

Puis les stimuli amplificateurs (ou secondaires), qui ne peuvent exercer un effet stimulant sur la sécrétion d'insuline qu'en présence d'un stimulus primaire. Parmi eux, on trouve notamment les hormones digestives et l'acétylcholine.

Il existe aussi des agents dit atténuateurs de la sécrétion d'insuline, qui vont être capable de diminuer l'intensité de la réponse sécrétoire insulinaire au glucose. Parmi eux on trouve les neuromédiateurs libérés par les terminaisons nerveuses sympathiques de l'îlot, comme la noradrénaline, ainsi que certaines hormones comme la somatostatine.

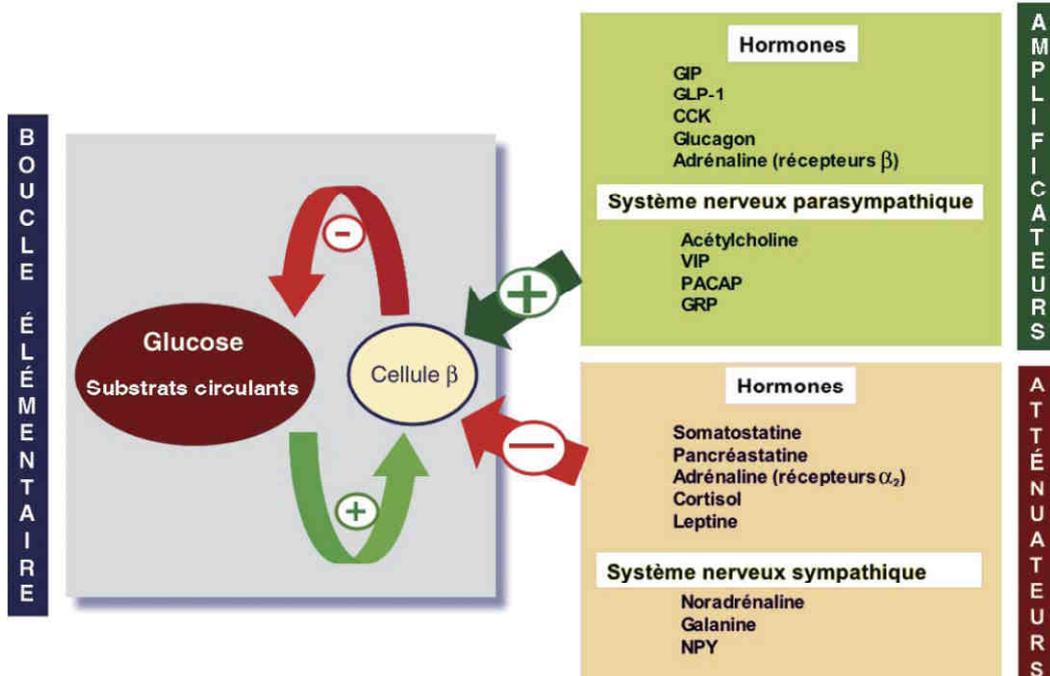


Figure 6: Principaux facteurs de sécrétion d'insuline (Magnan *et al*, 2005)

(CCK: cholécystokinine ; GIP: peptide inhibiteur gastrique ; GLP-1; glucagon like peptide-1 ; GRP: gastrin releasing peptide ; NPY: neuropeptide Y ; PACAP : pituitary adenylate cyclase activating polypeptide ; VIP: peptide vasoactive intestinal)

Le schéma suivant nous montre que lors d'une prise alimentaire, donc d'une augmentation de la glycémie, on observe un pic d'insuline.

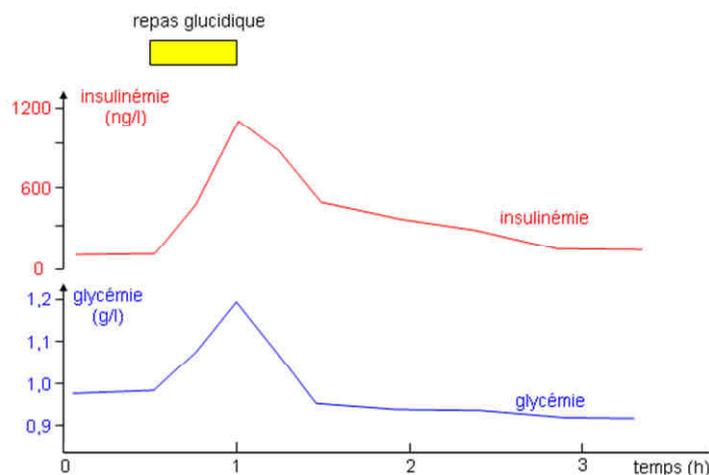


Figure 7: Influence d'un repas sur la glycémie et l'insulinémie (svt.ac-dijon.fr)

Examinons de plus près comment le glucose sanguin parvient à déclencher un pic d'insuline. Le glucose sanguin circulant pénètre dans la cellule β grâce à un transporteur de glucose situé sur la membrane plasmique : GLUT 2. Le glucose est alors phosphorylé en glucose 6 phosphate (G6P). Deux voies sont alors possibles : la voie de la glycolyse ou celle des pentoses phosphates. Le résultat de ces deux voies métaboliques est le même : il y a production d'ATP. L'augmentation de l'ATP intracellulaire va entraîner la fermeture des canaux potassiques ATP dépendant situés au niveau de la membrane plasmique de la cellule β . Cela va entraîner une dépolarisation de la cellule qui aura pour conséquence l'ouverture de canaux calciques. Il y a donc augmentation de la concentration en calcium intracellulaire. Le calcium va se fixer sur la calmoduline et ainsi provoquer la phosphorylation de protéines du cytosquelette et des microfilaments. Toutes ces modifications vont avoir pour conséquence la migration des vésicules contenant l'insuline vers la membrane, une fusion des vésicules avec la membrane cellulaire et donc une exocytose de l'insuline vers la circulation sanguine. Ainsi, suite à l'augmentation du taux de glucose circulant, il y a augmentation du taux d'insuline.

L'insulinémie périphérique est d'environ 10 à 20 UI/mL. Celle-ci varie et peut être multipliée par 10 après un repas.

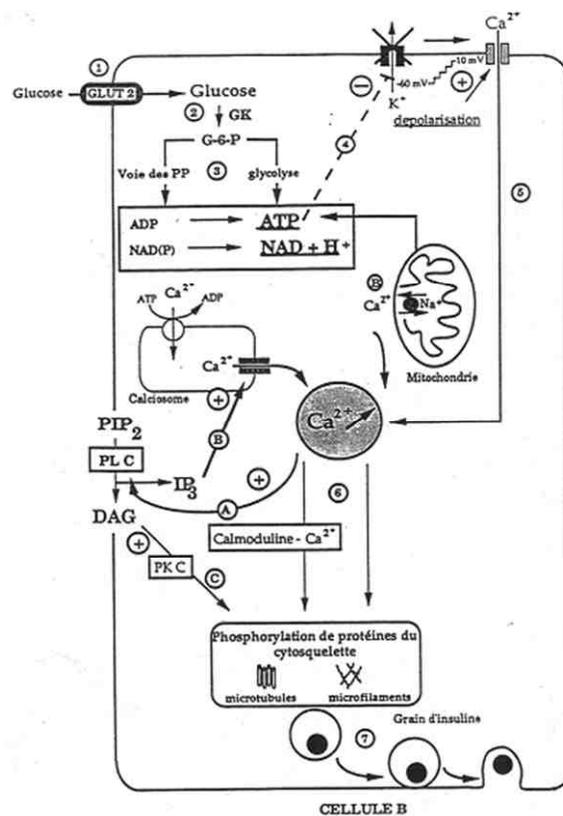


Figure 8: Mécanismes intracellulaires principaux de la sécrétion d'insuline induite par le glucose dans la cellule β (www.biodeug.com)

(DAG : diacylglycérol ; G-6-P : Glucose-6-phosphate; GK : Glucokinase ; IP3 : Inositol 1,4,5 triphosphate ; PKC : protéine kinase C ; PLC : Phospholipase C ; PIP2 : Phosphatidyl 4,5 biphosphate ; PP : Pentoses phosphates)

I.2.2.2.4. Mécanisme d'action

Une fois l'insuline sécrétée dans la circulation sanguine, elle va se lier au niveau de ses récepteurs. Les récepteurs à insuline sont présents sur la plupart des cellules, mais on les retrouve en plus grande quantité au niveau du foie, du muscle squelettique ainsi qu'au niveau du tissu adipeux. Ce sont les tissus cibles des effets métaboliques de l'insuline. Le récepteur est aussi exprimé en quantité non négligeable au niveau des cellules β des îlots de Langerhans ainsi que dans certaines zones du cerveau.

Le récepteur à insuline est une glycoprotéine tétramérique formée de deux sous-unités α extracellulaires et de deux sous-unités β . Les sous-unités α constituent le site de liaison de l'insuline sur son récepteur, tandis que les sous-unités β sont formées de deux parties : une partie transmembranaire permettant la transduction du signal et une partie intra-cytoplasmique possédant une activité tyrosine kinase.

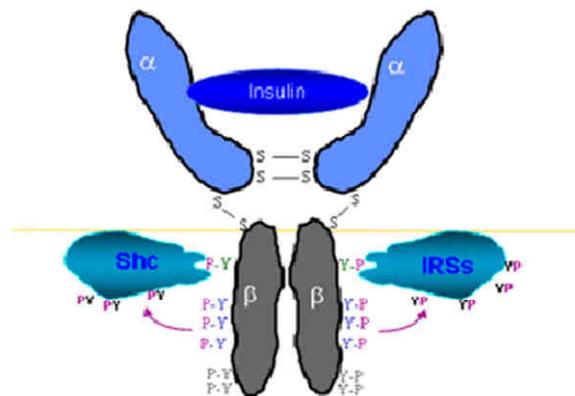


Figure 9: Récepteur de l'insuline (cochin.inserm.fr)

La stimulation du récepteur à insuline va être à l'origine de deux grandes voies de signalisation : la voie des MAP (Mitogen-Activated Proteins) kinases et de la PI-3 kinase (Phosphatidyl-Inositol 3-kinase).

La fixation de l'insuline sur son récepteur va induire une activation de l'activité tyrosine kinase, entraînant une autophosphorylation des résidus tyrosine situés au niveau de la sous-unité β . Il en découle une augmentation de l'activité tyrosine kinase sur différents substrats intracellulaires appelés IRS (Insulin Receptor Substrates).

Les IRS vont alors activer d'autres cascades cellulaires, dont celle de la PI-3 kinase, qui aura pour conséquence l'augmentation de l'expression du transporteur de glucose GLUT4 au niveau des adipocytes et des cellules musculaires. Ainsi, il y aura un afflux de glucose dans la cellule. De plus, cette cascade cellulaire aura pour conséquence une augmentation de la lipogenèse et une inhibition de la gluconéogenèse.

Les IRS vont aussi activer la voie des MAP kinases. En effet, les IRS vont permettre l'activation du facteur d'échange nucléotidique SOS (Son Of Sevenless) qui va activer à son tour la protéine G Ras. Cette dernière va activer la kinase Raf qui va alors phosphoryler et donc activer la MEK (MAPK kinase). La MEK va ensuite être responsable de l'activation par phosphorylation des MAP kinases ERK1 et ERK2 (Extracellular signal-regulated kinase). Ces dernières vont alors activer des facteurs de transcription impliqués dans la prolifération et la différenciation cellulaire.

Ces deux voies sont interconnectées entre-elles et participent à l'activation l'une de l'autre.

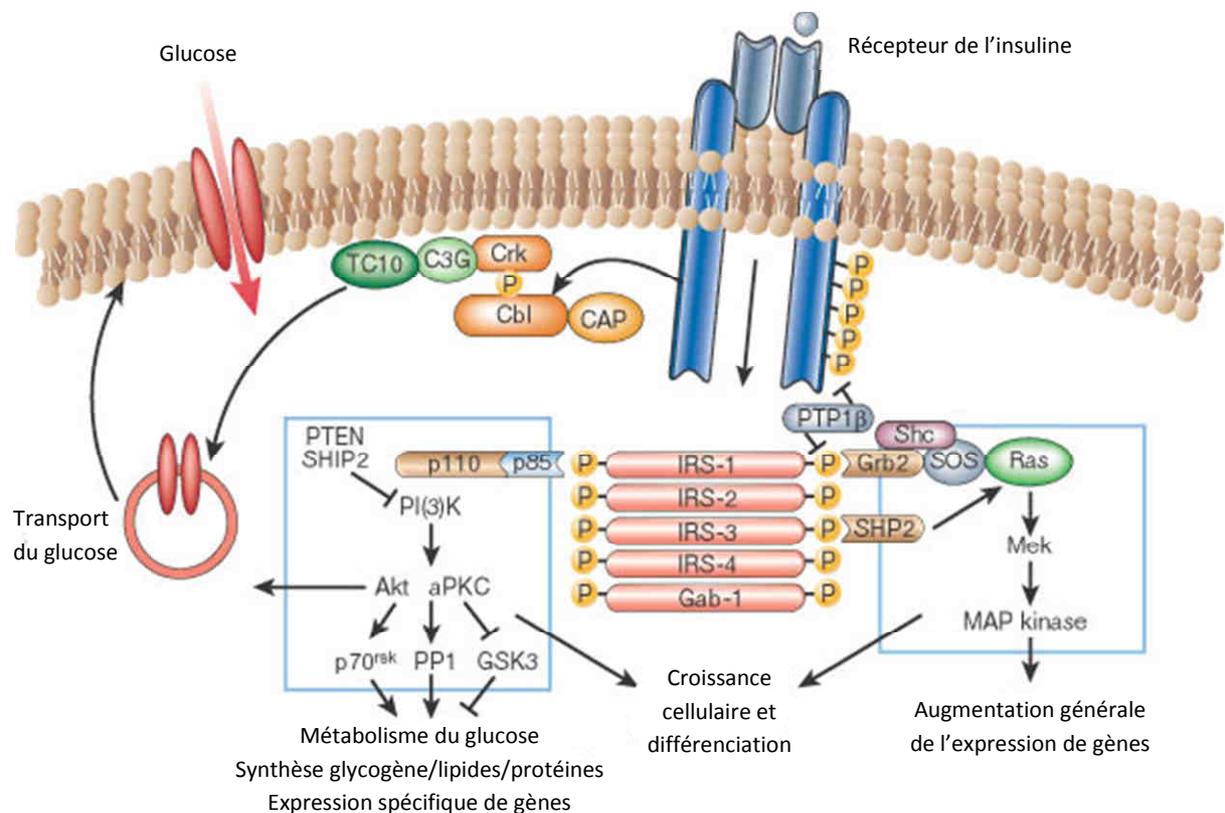


Figure 10: Mécanisme d'action de l'insuline (d'après Saltiel & Kahn, 2001)

(Akt: protein kinase B; aPKC: atypical protein kinase C; C3G-CT10: guanylnucleotide exchange factor; CAP: C-Cbl associated protein; Cbl: casitas B lineage lymphoma; Grb2: growth factor receptor-bound protein 2; GSK3: glycogen synthase kinase 3; IRS: Insulin Receptor Substrates; MAP: mitogen-activated proteins; Mek: MAPK kinase; PTEN: Phosphatase and TENSin homolog; PTP1: protein tyrosine phosphatase; SHIP2: inositol polyphosphate 5-phosphatase; PI(3)K: phosphatidyl inositol 3-kinase; PP1: protein phosphatase 1; Shc: Src homology2/alpha collagen; SHP2: protein tyrosine phosphatase; SOS: son of sevenless)

I.2.2.2.5. Effets physiologiques

Les effets de l'insuline sont nombreux au niveau du métabolisme glucidique, lipidique, protéique et en plus faible mesure au niveau de la concentration cellulaire en potassium.

→ Effets sur le métabolisme glucidique

Le principal effet de l'insuline est de favoriser l'entrée du glucose dans les cellules des muscles squelettiques et du tissu adipeux. Pour cela, l'insuline agit en augmentant l'expression du transporteur GLUT4 au niveau de ces tissus.

L'insuline stimule aussi la glycogénogénèse hépatique et musculaire. Pour cela, elle active la glycogène synthase en favorisant sa déphosphorylation.

De plus, l'insuline favorise l'utilisation du glucose par glycolyse ou son oxydation par la voie des pentoses phosphates.

Enfin, l'insuline va agir au niveau de deux enzymes clés de la néoglucogénèse (la phosphoénolpyruvate carboxykinase (PEPCK) et la glucose 6 phosphatase (G6Pase)) afin d'inhiber cette voie.

En conclusion, au niveau du métabolisme glucidique, l'insuline a un effet HYPOGLYCEMIANT.

→ Effets sur le métabolisme lipidique

L'insuline stimule la synthèse des lipides et inhibe leur dégradation.

Pour cela, elle active la lipogénèse au niveau du foie et des adipocytes. Cette activation se fait par la stimulation de plusieurs enzymes : la pyruvate déshydrogénase (PDH), l'acétyl-CoA carboxylase (ACC) et la fatty acid synthase (FAS). De plus, l'insuline va inhiber la lipolyse en bloquant notamment l'activité de la lipase.

L'insuline a une autre action au niveau lipidique, elle augmente la libération de leptine par les adipocytes. En agissant au niveau hypothalamique, la leptine réduit l'appétit et augmente la thermogénèse.

→ Effets sur le métabolisme protéique

L'insuline a un effet anabolisant protéique en augmentant la captation des acides aminés par les hépatocytes et les muscles. Il va donc y avoir activation de la synthèse protéique à l'intérieur de ces cellules.

L'insuline a aussi pour effet d'inhiber la protéolyse.

→ Effets au niveau de la concentration en potassium

L'insuline a un effet hypokaliémiant en augmentant la pénétration intracellulaire de potassium dans les cellules cibles.

I.2.2.2.6. Cinétique

La demi-vie plasmatique de l'insuline est de 5 minutes. Elle est dégradée au niveau hépatique mais aussi au niveau rénal. Le foie est un organe important dans le métabolisme de l'insuline, il dégrade 50% de l'insulinémie en un seul passage, contre 40% pour le rein.

I.2.2.3. Le glucagon

I.2.2.3.1. Structure générale

Le glucagon, hormone sécrétée par les cellules α des îlots de Langerhans, est une molécule dont la structure est relativement simple. En effet, il s'agit d'un peptide monocaténaire constitué de 29 acides aminés. Contrairement à l'insuline, il ne comporte pas de ponts disulfures.

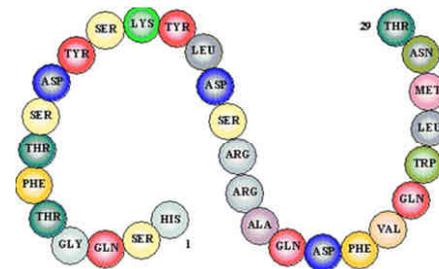


Figure 11: Structure du glucagon (www.medicopedia.net)

I.2.2.3.2. Biosynthèse

Le glucagon est synthétisé sous forme d'un précurseur : le préproglucagon. Puis par clivages enzymatiques on aboutit à une prohormone : le proglucagon. La maturation de ce dernier conduira à la production de glucagon par les cellules α .

Le devenir du préproglucagon est différent dans les cellules de l'intestin où sa maturation aboutit alors à la glicentine, à l'oxyntomoduline et aux glucagon-like peptides (GLP) dont le GLP-1. Ce dernier fait partie de la famille des incrétines et à un effet insulino-trope glucose-dépendant. [3]

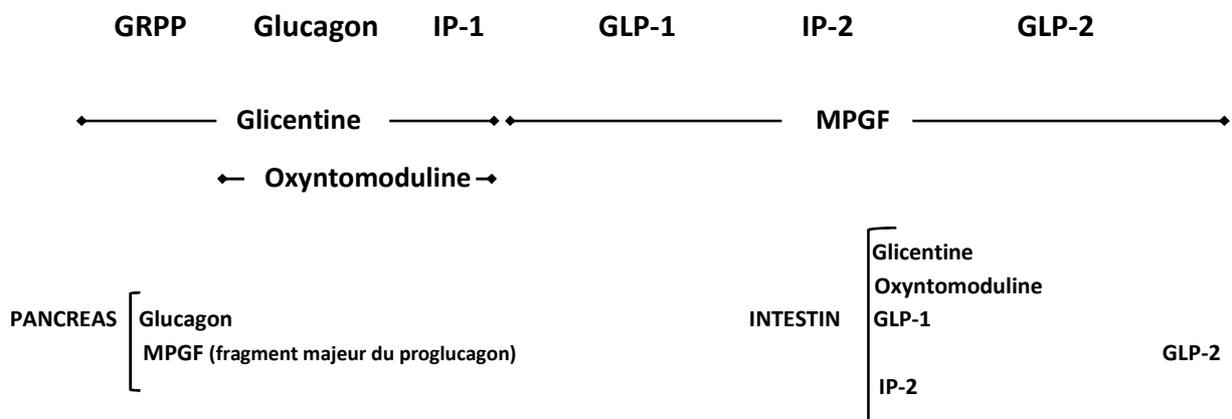


Figure 12: Devenir du préproglucagon (d'après pharmrev.aspetjournals.org)

I.2.2.3.3. Contrôle de la sécrétion

Tout comme pour l'insuline, le contrôle de la sécrétion de glucagon dépend de nombreux facteurs : le glucose étant le plus important. Mais les acides aminés ainsi que des facteurs hormonaux et nerveux sont aussi capables d'influencer significativement cette sécrétion.

L'effet du glucose sur la sécrétion de glucagon est inverse à celui observé sur la sécrétion d'insuline. L'hyperglycémie inhibe tandis que l'hypoglycémie stimule cette sécrétion.

Les acides aminés stimulent fortement la sécrétion de glucagon. En effet, l'ingestion de protéines va provoquer une augmentation de la sécrétion de glucagon.

Certains facteurs hormonaux vont également influencer la sécrétion de glucagon, c'est le cas de l'insuline et de la somatostatine qui vont la freiner, tandis que l'adrénaline aura un effet stimulateur.

Enfin, le système parasympathique aura tendance à augmenter la sécrétion de glucagon.

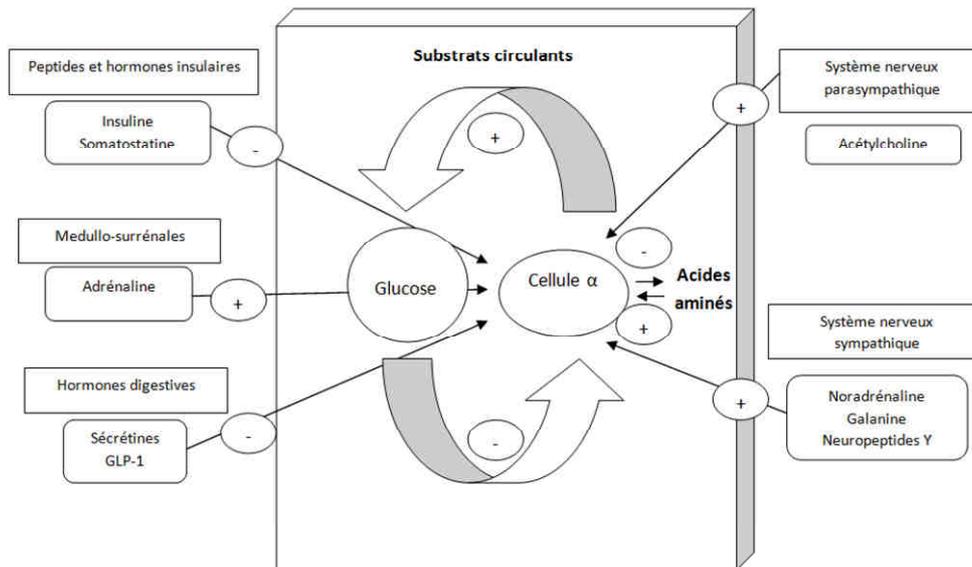


Figure 13: Boucles élémentaires de régulation du glucagon (d'après Grimaldi, 2009)

I.2.2.3.4. Mécanisme d'action

Le récepteur du glucagon est un récepteur à sept hélices transmembranaires couplé positivement à une protéine G. L'activation de ce récepteur va activer l'adénylate cyclase qui induit une augmentation du taux d'AMPC à l'intérieur de la cellule. Chaque molécule d'AMPC va se lier à la protéine kinase A (PKA), libérant ainsi la sous-unité catalytique de l'enzyme qui va alors phosphoryler des cibles cellulaires spécifiques, notamment des enzymes. L'activation de ces enzymes aura pour conséquence les effets physiologiques du glucagon.

I.2.2.3.5. Effets physiologiques

Le glucagon est une hormone fondamentale dans le métabolisme glucidique. Elle a non seulement des effets opposés à ceux de l'insuline dans le foie, mais aussi bien d'autres fonctions sur différents tissus comme l'adipocyte, le cœur et le rein. C'est une hormone essentielle pour maintenir la normo-glycémie dans les conditions physiologiques, notamment lors du jeûne et de l'exercice physique. Le glucagon peut ainsi être considéré comme l'hormone du besoin énergétique.

- Effets sur le métabolisme glucidique

Le glucagon va augmenter la production hépatique de glucose en stimulant deux voies : la glycogénolyse (par activation de la phosphorylase kinase) et la néoglucogenèse (par activation de la fructose 2,6 biphosphatase).

De plus, le glucagon va inhiber la synthèse de glycogène (par inhibition de la glycogène synthase) ainsi que la glycolyse (en inhibant la 1-phosphofruktokinase). Toutes ces inhibition/activation d'enzymes se font par l'intermédiaire de la protéine kinase A (PKA).

- Effets sur le métabolisme lipidique

Le glucagon stimule la cétoxydation, c'est-à-dire l'oxydation des acides gras, par activation de la triglycéride lipase. La formation de corps cétoniques a pour but de fournir à l'organisme des substrats énergétiques utilisables par de nombreux organes (cerveau, muscles squelettiques) en période de restriction calorique.

De plus, contrairement à l'insuline, le glucagon inhibe la lipogenèse hépatique en phosphorylant deux enzymes clés : la pyruvate kinase et l'acétyl-CoA carboxylase (ACC).

- Effets sur le métabolisme protéique

Le glucagon augmente la capture des acides aminés par les hépatocytes, favorisant ainsi leur utilisation via la néoglucogénèse.

- Effets sur la production d'insuline

Le glucagon active la synthèse d'insuline, permettant ainsi l'entrée dans les cellules du glucose produit au niveau hépatique.

Outre ses effets sur les différents métabolismes, le glucagon a des effets au niveau de différents tissus. Notamment au niveau du cœur où il a des effets chronotrope et inotrope positifs. Au niveau du rein il augmente l'excrétion urinaire de phosphate et de sodium, augmente le débit sanguin rénal et le débit de filtration glomérulaire.

1.2.2.3.6. Cinétique

La demi-vie du glucagon est brève, elle est inférieure à 5 minutes. Comme pour l'insuline, le foie et le rein sont les sites majeurs de sa dégradation.

1.2.2.4. Autres hormones

Hormis l'insuline et le glucagon, d'autres hormones sont sécrétées par les cellules des îlots de Langerhans. Elles ont des effets paracrines sur le tube digestif.

Tout d'abord la somatostatine : produite par les cellules δ des îlots, elle présente une action sur les cellules α et β , en inhibant la sécrétion d'insuline et de glucagon.

Puis le polypeptide pancréatique sécrété par les cellules PP : il a un rôle local sur la digestion, il ralentit la vitesse d'absorption des aliments dans l'intestin grêle.

Enfin, l'amyline sécrétée par les cellules β : elle agit sur les cellules α en diminuant la sécrétion de glucagon. De plus, elle ralentit la vidange gastrique.

1.2.2.5. Interaction insuline/glucagon

Le lien fondamental entre l'insuline et le glucagon est la glycémie. Chez un sujet non diabétique et bien nourri, la balance est toujours en faveur de l'insuline, l'organisme ayant toujours tendance à faire des réserves, surtout après un repas. Cette balance est en faveur du glucagon uniquement en cas de jeûne prolongé.

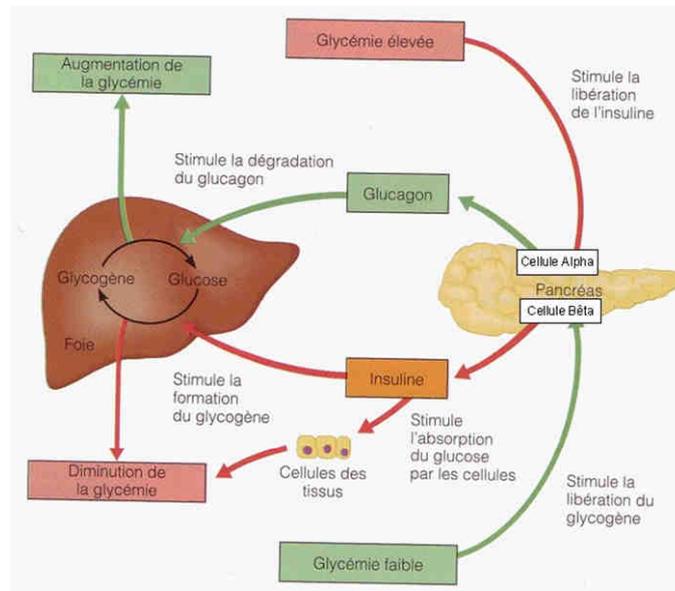


Figure 14: Régulation de la glycémie par l'insuline et le glucagon (blog-svt.blogspot.fr)

1.2.3. Le pancréas exocrine

Le pancréas exocrine représente 98% du pancréas total, il est formé de deux types cellulaires : des structures lobulaires appelées acini et des structures ramifiées qui constituent les canaux pancréatiques.

La fonction exocrine du pancréas a deux rôles principaux : neutraliser l'acidité gastrique et produire les enzymes majeures nécessaires à la digestion.

La sécrétion hydro-électrolytique du pancréas, composée à 98% d'eau, est assurée par les cellules de la paroi des canaux pancréatiques du pancréas. Sa haute concentration en bicarbonate a pour rôle de neutraliser l'acidité gastrique.

Les enzymes digestives sont enfermées dans des granules de sécrétion appelées grains de zymogène qui sont présents dans les cellules des acini. Les cellules acineuses sécrètent trois types d'enzymes : des peptidases pour dégrader les protéines, la lipase pancréatique pour dégrader les lipides et enfin l'amylase pancréatique pour la dégradation des polysaccharides. Ces enzymes sont produites sous forme inactive, elles seront activées au niveau du duodénum par des systèmes enzymatiques.

I.3. Homéostasie du glucose

Le glucose, produit principal de la digestion des glucides est un combustible majeur qui est oxydé par les cellules pour produire de l'énergie. Sa concentration dans le sang est appelée glycémie.

Les valeurs de glycémie doivent être maintenues dans un intervalle étroit malgré des apports glucidiques épisodiques, et non continus, par l'alimentation.

En effet, à jeun la glycémie doit être comprise entre 0,70g/L (soit 3,9 mmol/L) et 1,00g/L (soit 5,5mmol/L). En période postprandiale (après un repas), la glycémie augmente pendant 2 à 3 heures, sans dépasser 1,40g/L (soit 7,80mmol/L).

L'apport de glucose n'étant pas constant, il existe donc un mécanisme de régulation de l'homéostasie glucidique permettant à la glycémie de rester dans ces limites de valeurs. Un état d'équilibre est atteint lorsque les apports de glucose dans la circulation sanguine sont équivalents à la quantité de glucose sanguin capté par les tissus utilisateurs de ce substrat. Si un déséquilibre apparaît, la glycémie augmente ou diminue.

En règle générale chez un adulte à jeun, on parle d'hypoglycémie lorsque la glycémie est inférieure à 0,5g/L (soit 2,78 mmol/L) et d'hyperglycémie lorsque celle-ci est supérieure à 1.26g/L (soit 7 mmol/L) [16].

I.3.1. Organes producteurs et consommateurs de glucose

Afin de mieux comprendre l'homéostasie du glucose, il est important de distinguer les organes producteurs des organes consommateurs de glucose.

En effet, seuls le foie, les reins et l'intestin sont capables de produire du glucose. Le foie produit 75% du glucose libéré dans la circulation, contre 25% pour les reins et dans une faible proportion (moins de 1%, et dans certaines conditions) pour l'intestin. Cette production est possible grâce à l'expression de l'enzyme glucose-6-phosphatase dans ces tissus. Elle permet l'hydrolyse du glucose-6-phosphate en glucose et ainsi la libération du glucose dans la circulation sanguine en période post absorptive [31].

Au contraire, tous les tissus et cellules de l'organisme sont capables d'utiliser du glucose comme substrat énergétique. En période post absorptive, le cerveau sera le principal consommateur du glucose produit par le foie (50%), puis les muscles squelettiques (15%), les tissus de la région splanchnique (15%), les reins (10%) et enfin les érythrocytes (10%).

I.3.2. Maintien de la glycémie

Le métabolisme du glucose est contrôlé principalement par des hormones, dont les principales sont l'insuline et le glucagon.

I.3.2.1. Régulation de la production hépatique de glucose

De nombreux facteurs interviennent afin de s'adapter aux phases de transition état nourri / état de jeûne auxquelles est soumis l'organisme. Le but étant toujours de maintenir une glycémie entre 0,7g et 1,0g/L.

Les principaux facteurs d'adaptation, de plus ou moins grande importance, sont les suivants : la modification de concentration des hormones circulantes (insuline/glucagon), la modification d'activité des enzymes hépatiques, l'augmentation de l'apport en substrat de la néoglucogenèse ainsi que l'autorégulation de la production hépatique de glucose.

I.3.2.2. Maintien de la glycémie après un repas

Lors d'un repas, plusieurs étapes sont nécessaires avant que le glucose n'arrive dans la circulation sanguine. L'amidon, le saccharose et le lactose sont les principaux glucides alimentaires. Une première digestion se fait dans la bouche, puis dans l'intestin grâce aux enzymes pancréatiques (amylases) et enfin au niveau des entérocytes par des enzymes (oligosaccharidases) situées sur la bordure en brosse. Les produits finaux de ces digestions : glucose, fructose et galactose pénètrent alors dans les entérocytes de manière différente. Pour le glucose et le galactose, l'absorption se fait grâce au cotransporteur SGLT 1 (Sodium Glucose coTransporteur 1) et à une pompe Na/K ATPase. Concernant le fructose, il pénètre dans l'entérocyte grâce au transporteur GLUT-5. Le glucose, le galactose et le fructose vont alors rejoindre la circulation sanguine grâce à un transporteur commun : GLUT-2.

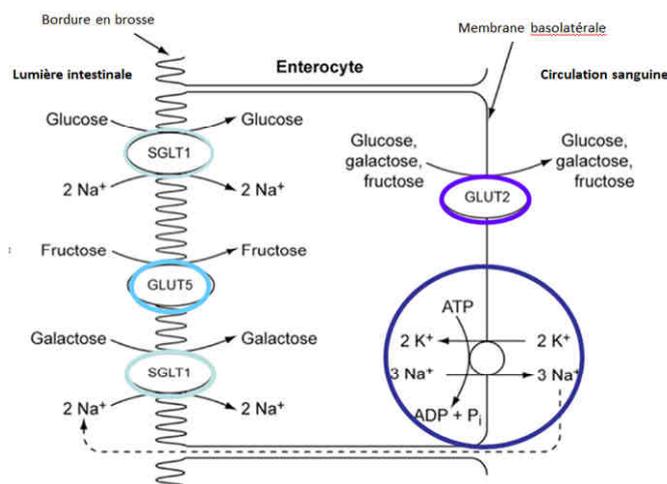


Figure 15: Absorption du glucose, fructose et galactose (www.medatice-grenoble.fr)

Au cours de la digestion, la glycémie va donc s'élever et l'insulinémie augmenter. Concernant le glucagon, sa concentration dépend du contenu du repas. En effet, un repas riche en glucides entraîne une diminution de la concentration sanguine de glucagon alors qu'un repas riche en protéines aura tendance à l'augmenter.

Au niveau du foie, le glucose circulant va alors être oxydé pour produire de l'énergie grâce à la glycolyse et au cycle de Krebs. L'excès de glucose sera alors transformé en glycogène : c'est la glycogénogénèse. Cette synthèse est stimulée par l'augmentation de l'insulinémie par activation des phosphatases.

Au niveau des tissus périphériques, on distingue plusieurs cas. En effet, alors que l'insuline n'a aucun effet sur le transport du glucose au niveau du foie, du cerveau et des érythrocytes, elle stimule le transport du glucose au niveau du tissu adipeux et du muscle. Dans le muscle, en fournissant davantage de substrat, l'insuline augmente ainsi la glycogénogénèse. Dans les cellules du tissu adipeux, le glucose sera converti en glycérol qui sera utilisé pour la synthèse des triglycérides. Concernant le cerveau, les érythrocytes et les autres tissus, ils oxydent le glucose afin de produire de l'énergie.

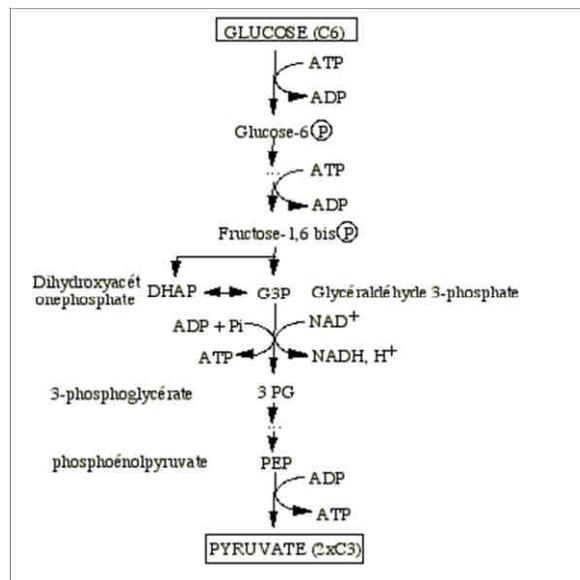


Figure 16: La glycolyse (www.uel.education.fr)

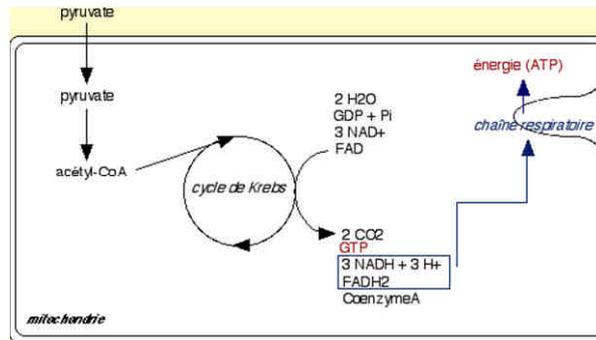


Figure 17: Production d'ATP à partir du pyruvate (www.snv-jussieu.fr)

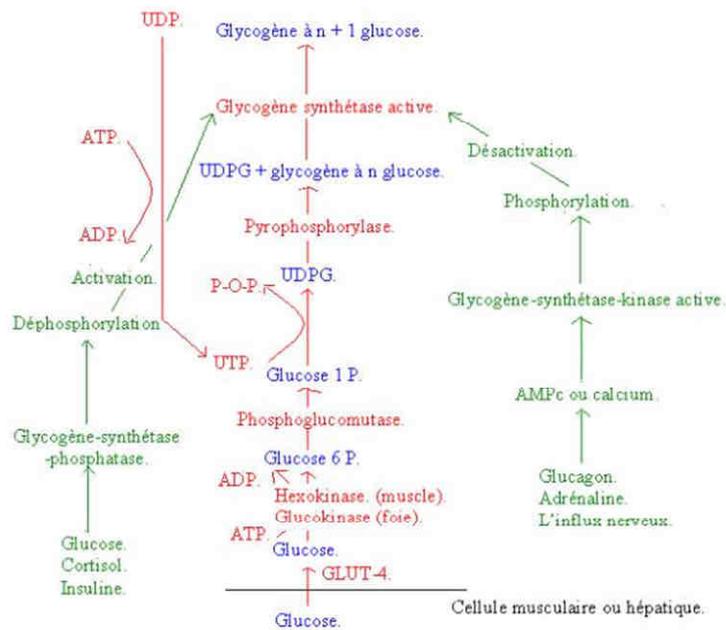


Figure 18: La glycogénogenèse (stapscrew.free.fr)

En résumé, la captation du glucose alimentaire par les tissus va entraîner une diminution transitoire de la glycémie. Deux heures après un repas, la glycémie aura retrouvé une valeur d'environ 0,8g/L.

1.3.2.3. Maintien de la glycémie en période de jeûne

En période jeûne, il y a tout d'abord des modifications des concentrations d'insuline et de glucagon. La concentration d'insuline va diminuer alors que celle du glucagon va augmenter. Nous allons voir comment ces modifications vont favoriser la glycolyse et la néoglucogénèse dans le foie et ainsi permettre un maintien de la glycémie dans des valeurs normales.

En premier lieu, la glycolyse est stimulée par l'augmentation de la glucagonémie. Cela a pour conséquence une augmentation du glucose circulant et par conséquent une régulation de la glycémie qui sans cette synthèse serait diminuée. La glycolyse constitue alors la source principale de glucose circulant pour les 8 à 12 heures suivants la période de jeûne.

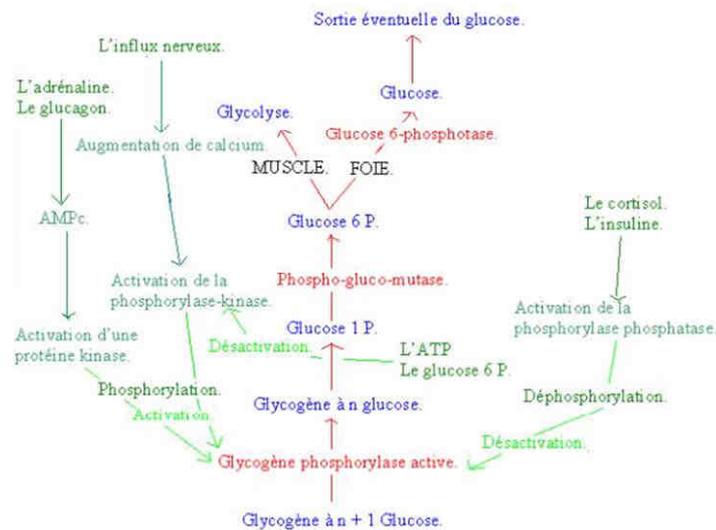


Figure 19: La glycolyse (stapscrew.free.fr)

Puis, quatre heures après un repas, s'ajoute à la glycolyse une deuxième source de production de glucose. Il s'agit de la néoglucogénèse qui s'effectue elle aussi dans le foie.

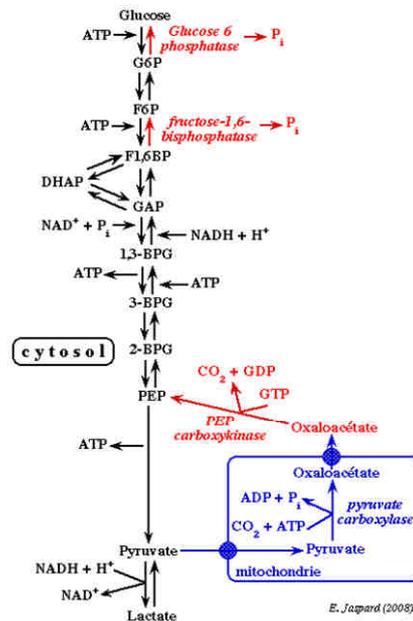


Figure 20: La néoglucogénèse (ead.univ-angers.fr)

On voit aussi apparaître un autre mécanisme lors de la période de jeûne, il s'agit de la lipolyse. La lipolyse est stimulée, c'est-à-dire que les triglycérides du tissu adipeux sont dégradés, ce qui libère des acides gras et du glycérol dans la circulation sanguine. Les acides gras vont subir une β-oxydation hépatique produisant de l'ATP et du NADH qui favorisent la néoglucogénèse. Pour finir, le glycérol constituera une source de carbone pour la néoglucogénèse hépatique.

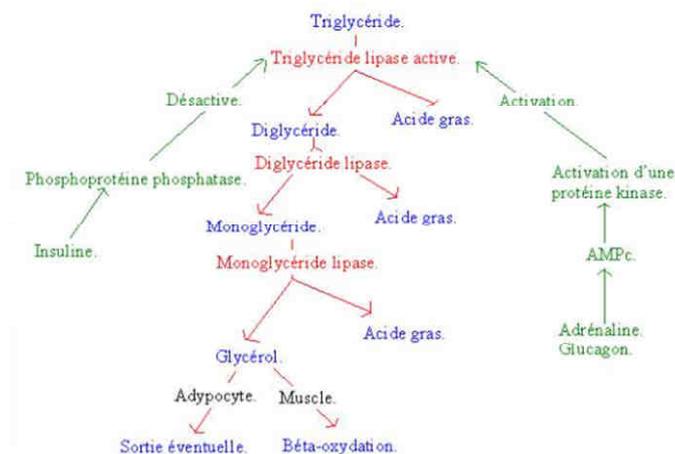


Figure 21: La lipogénolyse (stapscrew.free.fr)

I.4. Physiopathologie et étiologies

Le DT1 est caractérisé par une carence en insuline due à la destruction progressive des cellules productrices d'insuline : les cellules β des îlots de Langerhans. Cette destruction s'effectue par un mécanisme auto-immun [15].

Selon la classification de l'OMS et de l'American Diabetes Association (ADA), il existe deux sous-types de DT1 : le DT1 auto-immun qui représente 90% des cas de DT1 et le DT1 idiopathique où l'on ne retrouve pas la présence d'auto-anticorps [20].

Actuellement, on pense que deux facteurs sont en cause : une prédisposition génétique à laquelle s'ajoutent des facteurs environnementaux déclenchants.

Le DT1 ne s'exprime clairement au niveau clinique qu'après une phase d'évolution appelée pré-diabète [44]. Cette phase a une durée très variable. Durant cette phase, le pourcentage de cellules β fonctionnelles diminue. Cette phase est asymptomatique, mais des auto-anticorps sont détectables dans le sang. Ce n'est que lorsque 80% des cellules β sont détruites que survient l'hyperglycémie [46].

Il faut noter qu'après le diagnostic de DT1 est souvent présente une phase de rémission, appelée « lune de miel » où les patients présentent des besoins en insuline diminués. Cette phase a une durée moyenne de 6 à 9 mois, elle correspond à une période transitoire de sécrétion d'insuline par les cellules β résiduelles.

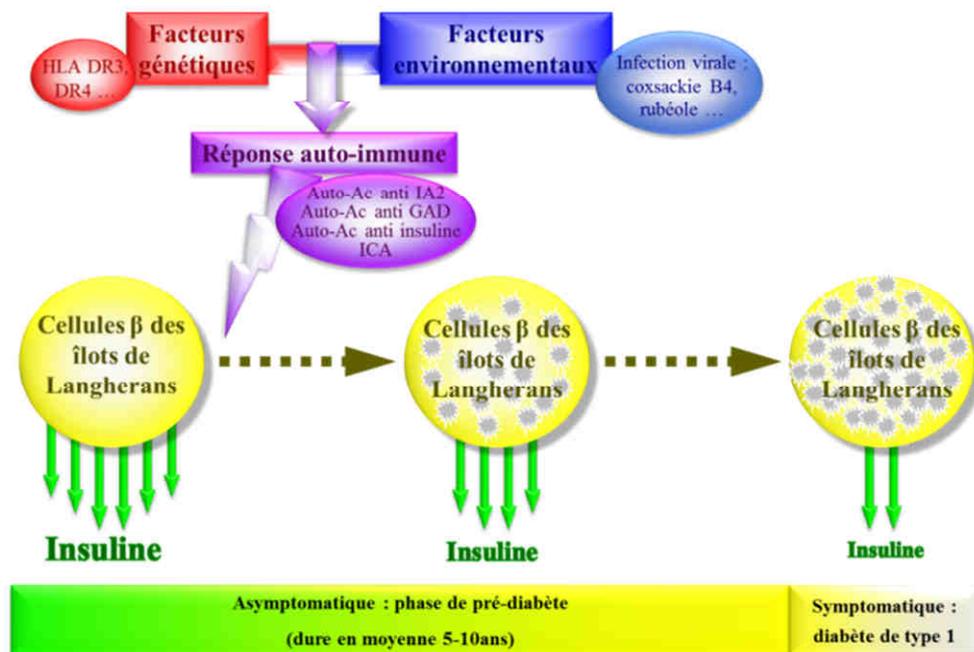


Figure 22: Physiopathologie du diabète de type 1 (memobio.fr)

I.4.1. Prédisposition génétique

La prédisposition génétique pour le DT1 est aujourd'hui démontrée, mais 95% des cas ne présentent pas d'antécédents familiaux, d'où une maladie d'origine multifactorielle. Des études ont permis de mettre en évidence les zones du génome qui seraient impliquées dans le DT1. La principale zone mise en cause est située sur le bras court du chromosome 6 dans le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) qui comporte les gènes HLA. La présence d'antigènes HLA DR3 ou DR4 serait une des prédispositions génétiques à l'apparition d'un DT1.

Le risque de survenue d'un DT1 dans la population, selon la présence ou non de cet antigène et selon les antécédents familiaux est représenté dans le tableau suivant :

Population générale	0.2%
Personnes DR3 DR4 (1% de la population générale)	7%
Enfant de mère diabétique de type 1	2-3%
Enfant de père diabétique de type 1	4-5%
Frère ou sœur d'un diabétique de type 1, HLA différent	<1%
Frère ou sœur d'un diabétique de type 1, HLA identique	15%
Jumeau homozygote d'un diabétique de type 1	30-40%

Tableau 2: Risque de DT1 en France (d'après Mosaad et al, 2012 et Grimaldi, 2000)

Au vu de ces pourcentages, la susceptibilité génétique ne peut donc pas à elle seule expliquer le déclenchement du processus auto-immun. D'autres facteurs sont donc suspectés d'intervenir, ce sont les facteurs environnementaux.

I.4.2. Les facteurs environnementaux

Nombreux sont les facteurs environnementaux suspectés d'initier le processus auto-immun, mais aucun n'est à l'heure actuelle prouvé. Parmi eux on peut citer les infections (causées par de nombreux virus comme le virus de la rubéole, le virus des oreillons, le virus Coxsackie B4, le CMV etc.), les toxiques (Alloxane, pentamidine...) mais aussi des facteurs alimentaires (l'introduction précoce du lait de vache ou de gluten de blé ou encore une insuffisance d'apports en vitamine D). Le stress a quant à lui plutôt un rôle précipitant dans l'apparition des signes du diabète qu'un rôle causal [92].

I.4.3. Le processus auto-immun

Comme vu précédemment, le processus auto-immun a pour cible les cellules β des îlots de Langerhans.

Tout d'abord se développe une insulite puis une destruction des cellules β par les lymphocytes T cytotoxiques CD8 et les cytokines. Cette phase se déroule à bas bruit pendant une durée plus ou moins variable (entre 5 et 10 ans). Au cours de cette période, des auto-anticorps dirigés contre certains antigènes pancréatiques vont être produits. On distingue 4 principaux auto-anticorps (Ac) :

- Les Ac anti-îlots
- Les Ac anti-insuline
- Les Ac anti-glutamate acide décarboxylase (anti-GAD)
- Les Ac anti-IA2 : dirigés contre une phosphatase membranaire des cellules β

La recherche de ces auto-anticorps pancréatiques sera effectuée lors du diagnostic du DT1.

Ce processus auto-immun est étalé sur plusieurs années, avant et après l'apparition du diabète.

I.5. Diagnostic

La révélation d'un DT1 est brutale, sans signes précurseurs.

Les circonstances de diagnostic d'un DT1 sont en général les suivantes :

- Présence des « signes cardinaux » caractéristiques d'un DT1 : polyurie, polydipsie, polyphagie et amaigrissement
- Ou plus rarement : détection d'une glycosurie chez un sujet jeune en collectivité, amenant à un contrôle glycémique

Selon les critères de l'OMS, le diagnostic de diabète peut être retenu dans quatre situations différentes :

- Présence des quatre signes, appelés « les signes cardinaux » et une glycémie $\geq 2.00\text{g/L}$ (soit 11mmol/L).
- Une glycémie à jeun (soit aucun apport calorique depuis au moins 8h) supérieure ou égale à 1.26 g/L (soit 7 mmol/L) à deux reprises
- Ou une glycémie $\geq 2.00\text{g/L}$ à n'importe quel moment de la journée
- Ou une glycémie $\geq 2.00\text{g/L}$ à la 2^{ème} heure d'une HGPO (hyperglycémie provoquée par voie orale)

I.6. Les examens à effectuer le long de la vie du diabétique

Afin de détecter et limiter les complications, il existe un certain nombre d'examens que le patient diabétique de type 1 doit effectuer périodiquement.

I.6.1. A chaque consultation

Lors de chaque visite chez son médecin traitant ou son endocrinologue, un bilan de l'état de santé du patient (tension artérielle, poids...) et des objectifs du traitement doit être effectué.

I.6.2. Tous les 3 mois

Une prise de sang doit être faite tous les 3 mois afin de mesurer la glycémie, l'HbA1c et son évolution.

I.6.3. Une fois par an

→ Evaluation de la fonction rénale avec la mesure de la microalbuminurie créatininémie

→ Bilan lipidique par un dosage du cholestérol total, du HDL cholestérol et des triglycérides. Cela a notamment pour but d'évaluer le risque de complications cardiovasculaires

→ Bilan cardiaque à l'aide d'un électrocardiogramme

→ Examen oculaire : un fond d'œil est réalisé par l'ophtalmologue afin de dépister d'éventuelles atteintes de la rétine.

→ Bilan de l'état des pieds à la recherche d'une éventuelle neuropathie diabétique (test au monofilament)

→ Bilan dentaire

I.7. Le dosage de la glycémie et de l'hémoglobine glyquée

La glycémie est dosée au laboratoire par méthode enzymatique par l'hexokinase. En effet, l'hexokinase catalyse la phosphorylation du glucose par l'ATP. On obtient alors du glucose-6-phosphate (G6P) et de l'ADP. Le G6P est alors oxydé en 6-phosphogluconate avec réduction du NAD^+ en NADH. Cette dernière réaction se fait par la G6P déshydrogénase. La quantité de NADH formée est proportionnelle à la quantité de glucose de l'échantillon. La concentration de NADH sera mesurée par l'augmentation de l'absorbance à 340nm.

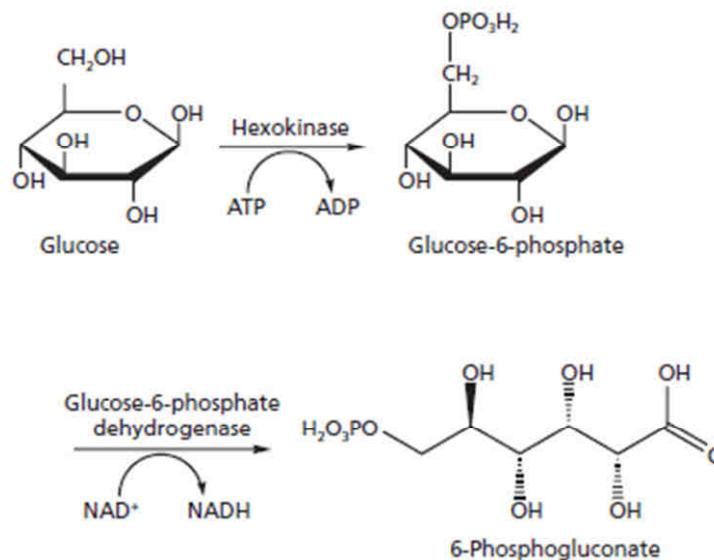


Figure 23: Dosage de la glycémie par l'hexokinase (Felgner, 2011)

Les valeurs normales de la glycémie à jeun sont situées entre 0.70 et 1.00g/L (soit entre 3,9 et 5,5 mmol/L). La glycémie nous donne un résultat à un instant donné, il est donc plus intéressant de connaître l'équilibre glycémique global au cours des derniers mois.

Pour cela, on dispose du dosage de l'hémoglobine glyquée ou HbA1c. Il s'agit du paramètre de référence dans le suivi des patients diabétiques. L'HbA1c permet d'évaluer l'équilibre glycémique du patient sur les trois derniers mois.

L'HbA1c résulte de la condensation d'une molécule de glucose avec le groupement N terminal des chaînes β de l'hémoglobine A (au niveau des résidus valine). La glycation est irréversible, le taux d'HbA1c va dépendre à la fois de la durée de vie des globules rouges (120 jours) et de la glycémie. Plus la glycémie a été élevée dans les 3 derniers mois précédant le dosage, plus le taux d'HbA1c sera élevé. Cette augmentation de l'HbA1c se fait proportionnellement à la glycémie.

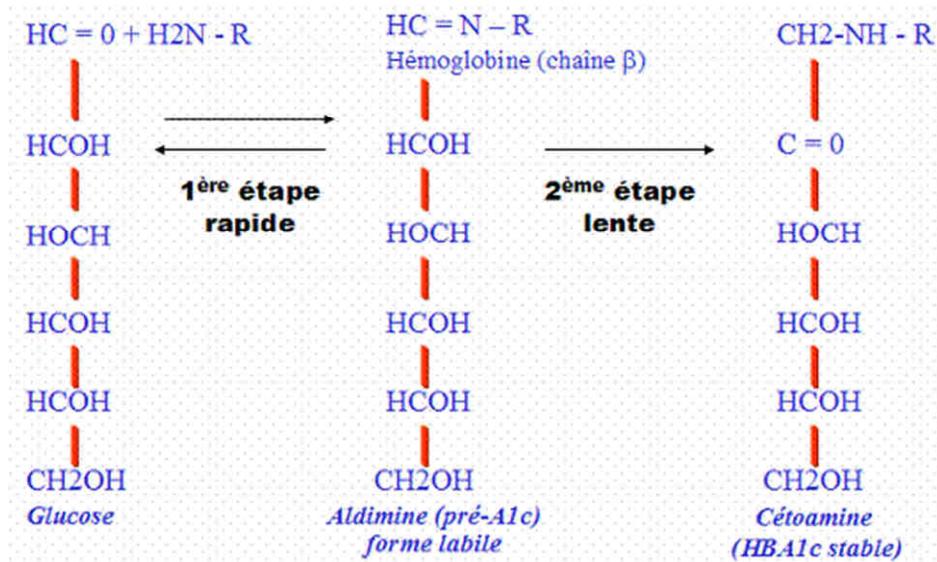


Figure 24: Phénomène de glycation de l'hémoglobine (www.ftlpo.net)

Ce phénomène de glycation est présent chez tous les individus. Chez un individu non diabétique le taux d'HbA1C est de 4 à 6% (source DCCT).

Pour la majorité des patients insulino-traités, l'objectif est d'obtenir un taux d'Hb1Ac inférieure à 7.5%, ceci afin de limiter le risque de complications dégénératives (de macro angiopathie et micro-angiopathie).

I.8. Les complications du diabète

I.8.1. Les complications métaboliques aiguës du DT1

Chez le diabétique, des complications allant des troubles de la conscience jusqu'au coma peuvent survenir suite à des désordres métaboliques.

On distingue tout d'abord les complications iatrogènes comme l'hypoglycémie puis les complications directement en lien avec la maladie comme l'acidocétose diabétique. Les états hyperosmolaires et l'acidose lactique qui sont aussi des complications métaboliques de seront ici pas traitées car elles s'observent essentiellement chez des patients diabétiques de type 2.

I.8.1.1. Le coma hypoglycémique

L'hypoglycémie (glycémie inférieure à 0.5g/L) est fréquente chez le diabétique. Le coma est le stade le plus grave de l'hypoglycémie. Le coma hypoglycémique est considéré comme une hypoglycémie sévère qui peut avoir de lourdes conséquences, notamment au niveau cérébral, en l'absence de traitement rapide.

- Causes d'apparition

L'hypoglycémie relève d'une inadéquation entre l'insulinémie et la glycémie. Soit il y a eu un surdosage d'insuline ou bien un défaut d'apport en glucides.

- Physiopathologie

L'hypoglycémie entraîne une augmentation du débit vasculaire cérébral afin d'essayer d'apporter du glucose aux cellules cérébrales. Dans les cas d'hypoglycémies sévères, cette compensation est insuffisante et la consommation d'oxygène par les cellules cérébrales diminue, ce qui entraîne une réaction adrénérique de compensation. Les premiers signes généraux sont alors des sueurs, une pâleur et une angoisse. Les réserves de glycogène étant faibles au niveau du cerveau, le glucose est la seule source d'énergie utilisable par celui-ci. Une fois les réserves utilisées, le coma hypoglycémique s'installe (glycémie inférieure à 2.2mmol/L soit 0.4g/L).

- Traitement

En cas de coma la personne est inconsciente, il est donc primordial de lui faire le plus tôt possible une injection de glucagon en intramusculaire ou sous-cutané (ou du sérum glucosé 30% en IV en milieu hospitalier). Dès la reprise de la conscience, il advient de resucrer le patient en apportant du glucose par voie orale afin d'éviter une autre hypoglycémie secondaire. Si le patient ne reprend pas rapidement conscience (dans les 5 minutes), il faut rechercher une autre cause sous-jacente à ce coma.

- Prévention des hypoglycémies sévères

Le patient diabétique doit être informé des manifestations cliniques de l'hypoglycémie et des situations à risque (baisse des apports glucidiques, activité physique inhabituelle...). De plus, il est important d'avoir à sa disposition en permanence des morceaux de sucre. Enfin, afin d'éviter les hypoglycémies nocturnes il est nécessaire de contrôler sa glycémie au coucher et prendre si nécessaire une collation.

1.8.1.2. Le coma acido-cétosique

Le coma est le stade ultime de l'acidocétose diabétique. L'acidocétose est quasiment toujours présente chez les enfants diabétiques au moment du diagnostic, il s'agit assez souvent de la manifestation inaugurale d'un DT1 non traité.

Chez un patient diabétique de type 1 connu et traité, l'acidocétose survient en cas de déséquilibre grave.

- Causes

On peut citer deux circonstances d'apparition d'une acidocétose.

Tout d'abord lors d'une carence insulinaire absolue, c'est le cas au moment du diagnostic d'un DT1 ou lors de l'arrêt (volontaire ou non) de l'insulinothérapie chez un patient traité.

La deuxième circonstance d'apparition est une carence relative en insuline, dont la cause est par exemple une mauvaise adaptation des doses d'insuline lors de cas particuliers (stress, infections, écart de régime, post-opératoire...).

- Physiopathologie

La carence en insuline va entraîner une diminution du glucose intracellulaire, qui aura pour conséquence la mobilisation des acides gras. Cela va entraîner la formation d'Acétyl coA qui vont subir une oxydation hépatique générant des corps cétoniques. Ces derniers vont alors être éliminés par voie rénale et pulmonaire. La conséquence de la présence sanguine de ces corps cétoniques est une acidose métabolique responsable d'une hyperkaliémie. De même, la carence en insuline est également responsable de cette hyperkaliémie.

De plus, l'hyperglycémie va entraîner une glycosurie qui a pour conséquence une polyurie et donc un risque de déshydratation.

Les signes cliniques seront donc les suivants : polyurie, polydipsie, polyphagie, asthénie, déshydratation (langue sèche, hypotension...) et installation progressive du coma avec polypnée de Kussmaül et une haleine avec une odeur caractéristique (odeur cétonique).

Au niveau biochimique, les signes principaux seront : une hyperglycémie supérieure à 14 mmol/L, une glycosurie et cétonurie importantes et une acidose métabolique caractérisée par une baisse des bicarbonates.

- Traitement

Le traitement relève de l'urgence, il faut agir sans attendre lorsque le tableau clinique est alarmant. Le traitement consistera à l'administration intraveineuse d'insuline et à une réanimation hydro-électrolytique avec perfusion de bicarbonates et de KCl et réhydratation avec du sérum physiologique.

La surveillance sera étroite, elle se fera toutes les heures avec mesure de la glycémie, de la kaliémie, de la glycosurie, de la cétonurie.

I.8.2. Les complications dégénératives

Ces complications sont les conséquences de l'hyperglycémie chronique. On note une glucotoxicité, en particulier au niveau du système vasculaire et du système nerveux.

I.8.2.1. Complications au niveau du système vasculaire

On distingue deux types de complications : les macroangiopathies et les microangiopathies.

Les macroangiopathies sont liées à une atteinte des gros vaisseaux. L'hypertension artérielle, la coronaropathie et l'artériopathie des membres inférieurs en font partie.

Les microangiopathies correspondent à des atteintes des petits vaisseaux, on observe un épaissement de la membrane basale des capillaires. La néphropathie et la rétinopathie sont des microangiopathies. La néphropathie se caractérise par une atteinte glomérulaire liée à la modification des protéines sous l'influence de l'hyperglycémie. La néphropathie est une des causes principales d'insuffisance rénale chronique, nécessitant au stade terminal la mise sous dialyse. La rétinopathie diabétique étant quant à elle la 1^{ère} cause de cécité avant 50 ans (tous diabètes confondus).

I.8.2.2. Complications au niveau du système nerveux

Ces complications sont regroupées sous le nom de neuropathies. Elles touchent à la fois le système nerveux périphérique (SNP) et le système nerveux autonome (SNA).

Les neuropathies diabétiques sont d'autant plus fréquentes que le diabète est ancien ou que le diabétique est âgé.

Il existe plusieurs types de neuropathies mais la plus fréquente correspond à une atteinte des nerfs du pied dont le stade le plus avancé est le mal perforant. Un examen quotidien des pieds est donc nécessaire afin de détecter la moindre plaie, perte de sensibilité ou toute autre chose inhabituelle.

1.8.2.3. Prévention

La fréquence et la gravité de ces complications pourraient être réduite, selon l'étude DCCT, par un meilleur équilibre glycémique. Comme le montre le schéma suivant, il y a une corrélation entre le taux d'HbA1c et l'incidence de chaque type de complication.

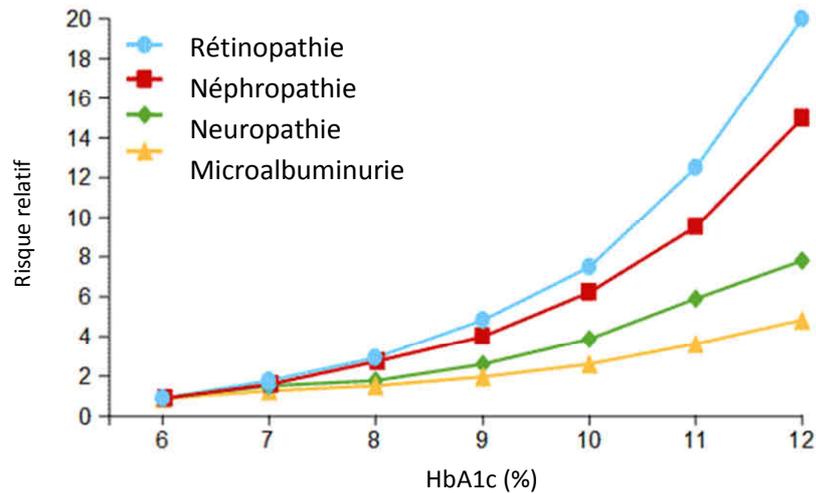


Figure 25: Risque de complications en fonction du taux d'HbA1c dans le DT1 (www.a1cnow.com)

De plus, des examens réguliers (qui seront détaillés dans la partie correspondante) sont nécessaires afin de prévenir et dépister le plus tôt possible l'apparition de ces complications et limiter leur évolution par des traitements appropriés.

II. HISTORIQUE DE LA DECOUVERTE DE L'INSULINE ET DES TRAITEMENTS DU DIABETE

Trouver des thérapeutiques efficaces entraînant le moins d'effets secondaires est toujours d'actualité. Le chemin parcouru depuis la découverte de l'insuline a été ponctué de multiples expériences.

En effet, en 1869 Paul Langerhans découvre dans le pancréas des structures cellulaires autre que celles sécrétant le suc pancréatique. Ces structures sont regroupées en îlots, qui seront appelés plus tard « îlots de Langerhans ».

Vingt ans plus tard, en 1889, le lien entre pancréas et DT1 (alors appelé diabète sucré) est établi par les médecins Minkowski O. et Von Mering J. Ils montrent que l'ablation du pancréas chez un chien provoque un diabète.

Dans les années 1920, Frederick Banting, avec l'aide de Charles Best et du professeur Macleod arrive à isoler un extrait pancréatique. Cet extrait est capable de baisser la glycémie des chiens rendus diabétiques par pancréatectomie. La substance sera appelée « pancréine » par un professeur roumain, Nicolas Paulesco. Plus tard, cette substance sera rebaptisée « insuline ».

A cette époque, les diabétiques mourraient de coma acidocétosique.

Le 11 janvier 1922, pour la première fois on administra des extraits pancréatiques de porc à un jeune garçon de 14 ans (Léonard Thompson) admis d'urgence à l'hôpital de Toronto pour acidocétose avec une glycémie avoisinant les 5g/L. L'état du garçon s'améliora et sauva le garçon d'une mort certaine s'il n'avait pas reçu ces injections.

En 1923, Mr Banting et Macleod se voient décerner le prix Nobel de médecine.

La même année, des laboratoires pharmaceutiques se mettent à produire de l'insuline extraite à partir de pancréas de bœuf et de porc.

Dans les années 1930, Hagedorn découvre l'effet retardant de la protamine, on obtient l'insuline NPH (Neutral Protamine Hagedorn).

Puis, Scott allonge encore le retard d'action de l'insuline en ajoutant du zinc. On obtient alors l'insuline IPZ (Insuline Protamine Zinc).

En 1946, commence la commercialisation de l'insuline NPH qui est une insuline d'action intermédiaire. Elle est encore actuellement commercialisée sous le nom de NPH ou dans les mélanges préétablis (Premix).

En 1955, Frederick Sanger décrit pour la première fois la structure chimique d'une protéine. Il s'agit de la structure de l'insuline. On comprend alors qu'il y a des différences entre l'insuline humaine et les insulines animales qui étaient jusqu'à présent utilisées comme traitement. La qualité de l'insuline va s'améliorer au fil des années.

En 1956, apparition des insulines lentes

En 1978, une grande étape est franchie : le laboratoire Eli Lilly réussit le clonage du gène humain de l'insuline. On va alors à partir de 1982 pouvoir produire de l'insuline par génie génétique, insuline identique à l'insuline humaine. A cette période apparaissent également les pompes à insuline.

En 1986, les laboratoires Novo choisissent de produire l'hormone grâce à la levure *Saccharomyces cerevisiae*.

Dans les années 2000, deux nouveaux types d'insuline apparaissent : les analogues rapides et les analogues lents. On a modifié la structure de l'hormone afin de modifier le délai et la durée d'action.

En 2004, l'insuline inhalée (Exubera®) est testée aux États-Unis, mais sans grand succès étant donné ses contre-indications et la difficulté d'adaptation de posologie.

III. THERAPEUTIQUES ACTUELLES : PRISE EN CHARGE MULTIDISCIPLINAIRE

III.1. L'insulinothérapie

Faute de traitements préventif et curatif, recourir au traitement substitutif par insuline exogène est indispensable chez le DT1. L'insulinothérapie est vitale chez le patient devenu insulinodépendant.

III.1.1. Objectifs de l'insulinothérapie dans le DT1

On distingue trois objectifs principaux de l'insulinothérapie.

Tout d'abord assurer la survie. En effet, toute interruption du traitement provoque alors en quelques heures une hyperglycémie, une cétose puis une acidocétose susceptible d'engager le pronostic vital.

De plus, elle a pour but la prévention des complications à long terme du diabète, principales causes de décès.

Enfin, l'insulinothérapie a pour objectif d'éviter l'altération des fonctions leucocytaires provoquée par l'hyperglycémie chronique. [15]

En conclusion, le traitement du DT1 par insulinothérapie a pour objectif d'assurer la vie du sujet et d'essayer de restaurer l'équilibre glycémique.

III.1.2. Les insulines de synthèse

III.1.2.1. Principes de la synthèse

Au début de l'insulinothérapie, dans les années 1920, les préparations employées étaient à base d'insuline porcine ou bovine, de composition en acides aminés légèrement différentes de l'insuline humaine, ce qui entraînait des problèmes d'allergies. L'arrivée de nouvelles technologies dans les années 1980, notamment la technique de l'ADN recombinant, a permis de produire en grande quantité de l'insuline humaine.

La synthèse d'insuline se fait donc actuellement par génie génétique principalement à l'aide de la bactérie *Escherichia coli*.

Pour cela on isole l'ADN de cellules β pancréatiques saines humaines puis on le duplique grâce à une polymérase. Par l'action d'enzymes de restriction spécifiques, on extrait le gène codant pour l'insuline humaine, que l'on va ensuite introduire dans un plasmide qui sera inséré dans la bactérie. La bactérie produira ainsi de l'insuline en grande quantité étant donné sa grande vitesse de multiplication.

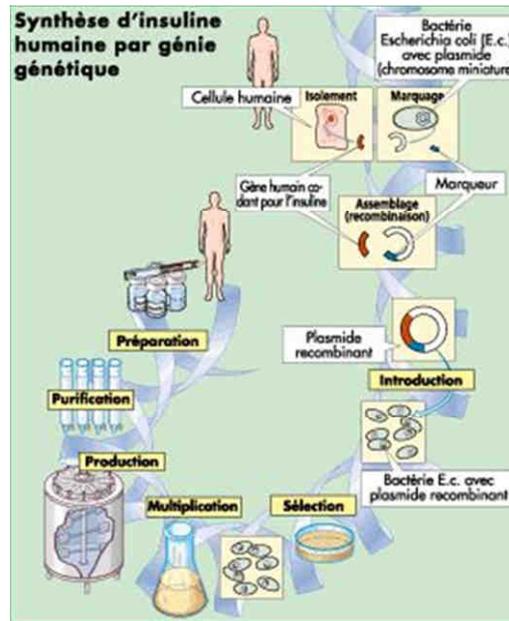


Figure 26: Synthèse d'insuline par génie génétique (genet.univ-tours.fr)

III.1.2.2. Insulines humaines et analogues

III.1.2.2.1. Propriétés de l'insuline humaine de synthèse

Afin de comprendre pourquoi différents types d'insuline ont été créés, il faut s'intéresser au comportement de l'insuline dans la circulation sanguine.

L'insuline est sécrétée par les cellules β sous forme de monomère, forme active de la molécule qui va se lier à son récepteur. Lorsque la concentration augmente, les monomères s'associent en présence de zinc en dimères puis en hexamères. La forme hexamère correspond à la forme de stockage de l'insuline dans les granules des cellules β .

Chez un patient non diabétique, lorsque l'insuline est libérée des granules, il y a dilution massive de l'hormone dans la circulation sanguine, ce qui fait qu'elle se dissocie rapidement en monomères pouvant alors agir sur les récepteurs cibles.

Lors d'une injection d'insuline en sous-cutanée la concentration est élevée à un point donné, ce qui fait que la dissociation en monomères est lente, retardant et prolongeant ainsi l'absorption de l'insuline. Comme nous le verrons, cette vitesse d'absorption n'est pas favorable dans un schéma d'injection basal/bolus où l'insuline injectée doit s'adapter au mieux et le plus rapidement aux besoins et ressembler le plus possible à une sécrétion physiologique. Dans ce cas, on ne peut donc pas avoir un pic d'insuline comme lors d'un repas chez un patient non diabétique.

Avec ce type d'insuline, il faut donc faire l'injection 30 minutes avant un apport glucidique (repas) et l'action se prolonge durant 8 heures, avec pour conséquence un risque d'hypoglycémie postprandiale plus important.

III.1.2.2.2. Création des analogues de l'insuline

Afin de se rapprocher au mieux du profil de sécrétion physiologique de l'insuline, les chercheurs ont travaillé sur la structure de l'insuline afin de modifier son profil d'absorption. *J.Brange et al* ont été les pionniers dans ce domaine, ils ont changé certains acides aminés de l'insuline afin de modifier sa cinétique. Ils ont alors obtenu les analogues de l'insuline, qui ont pour propriété commune une capacité d'auto-agrégation moindre par rapport à l'insuline humaine [51].

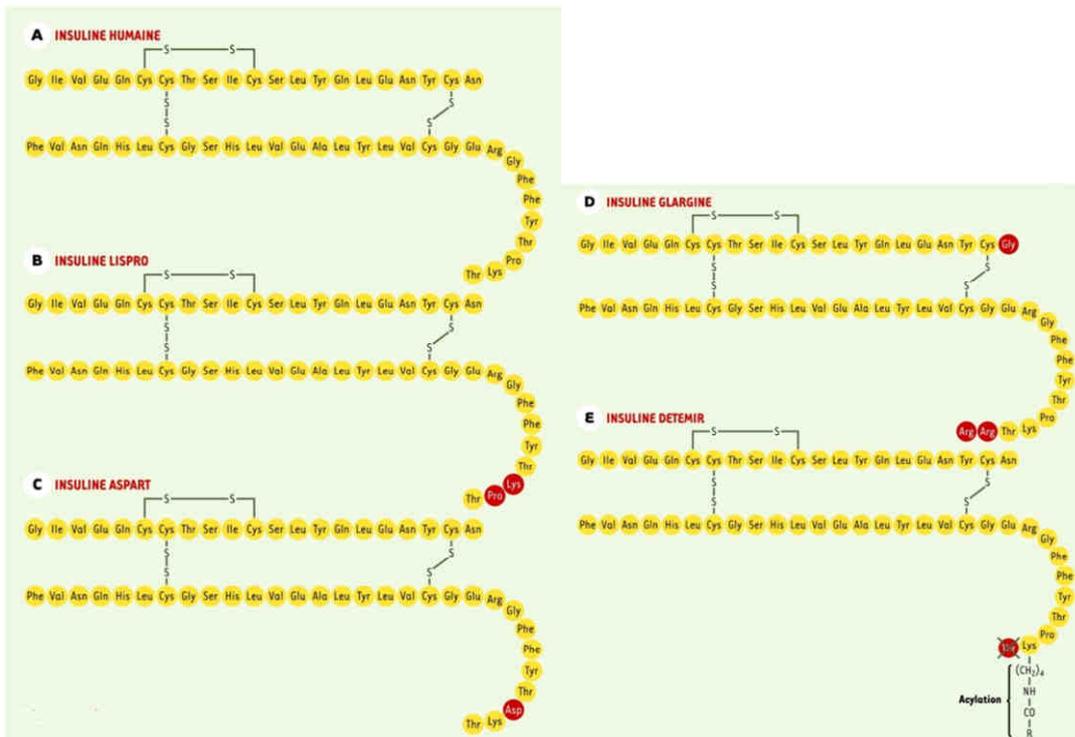


Figure 27: Modifications structurales des principaux analogues de l'insuline (Verge, 2004)

On distingue deux types d'analogues : les analogues rapides et les analogues lents.

III.1.2.2.3. Les analogues rapides de l'insuline

Le but d'un analogue rapide est de présenter une résorption rapide afin d'obtenir un pic d'insuline juste après l'injection, au moment du repas, et une durée d'action brève afin de limiter le risque d'hypoglycémie postprandiale. Ainsi, les analogues rapides peuvent être injectés juste avant le repas.

L'insuline lispro (Humalog®) a été le premier analogue rapide à être commercialisé, sa structure en acides aminés diffère de celle de l'insuline humaine par inversion de la lysine et de la proline en position 29 sur la chaîne B (B29).

Un deuxième analogue rapide a été mis au point : la proline en position B28 de l'insuline humaine a été remplacée par l'acide aspartique pour donner naissance à l'insuline asparte (Novorapid®). Cette modification permet de réduire l'auto-association de l'insuline en hexamères.

Enfin, l'insuline glulisine (Apidra®) a été mise au point en remplaçant l'acide aspartique en B3 par la lysine et la lysine en B29 par l'acide glutamique. Ces changements permettent une meilleure absorption de l'insuline.

Ces insulines (lispro, asparte et glulisine) reproduisent mieux que l'insuline humaine injectée le profil de sécrétion de l'insuline endogène après un repas.

III.1.2.2.4. Les analogues lents de l'insuline

L'administration seule d'analogues rapides ne permet pas de mimer la sécrétion physiologique d'insuline. Il faut en plus l'injection d'analogue lent permettant de couvrir les besoins de base en insuline.

L'effet retard de ces insulines a été obtenu par adjonction de zinc (insuline lente ou ultra-lente) ou de protamine/zinc (insuline NPH). A l'inverse des analogues rapides, l'ajout de ces éléments permet de retarder la dissociation de l'insuline et donc retarde son absorption. Mais ces insulines modifiées ne respectent pas tout à fait encore le profil de sécrétion de l'insuline endogène, il subsiste toujours des pics de concentration pouvant entraîner des hypo ou hyperglycémies notamment pendant la nuit. De plus, il existe beaucoup de variations interindividuelles avec ces insulines et d'autres facteurs tels qu'une mauvaise remise en suspension de la solution avant l'injection ou le changement de site d'administration peuvent modifier l'absorption de l'insuline.

Les recherches suivantes ont alors eu pour but de trouver des insulines avec une absorption lente et surtout régulière, sur une période de temps beaucoup plus longue. Sont alors nés deux analogues lents de l'insuline : l'insuline glargine (Lantus®) et l'insuline detemir (Levemir®).

La structure de l'insuline glargine diffère en plusieurs points de l'insuline humaine : ajout de deux arginines à la partie C terminale de la chaîne B et substitution de l'asparagine par une glycine en position 21 sur la chaîne A.

L'insuline detemir présente elle aussi plusieurs différences avec l'insuline humaine : suppression de la thréonine en position B30 et acétylation de la lysine en position 29.

La cinétique des différentes insulines :

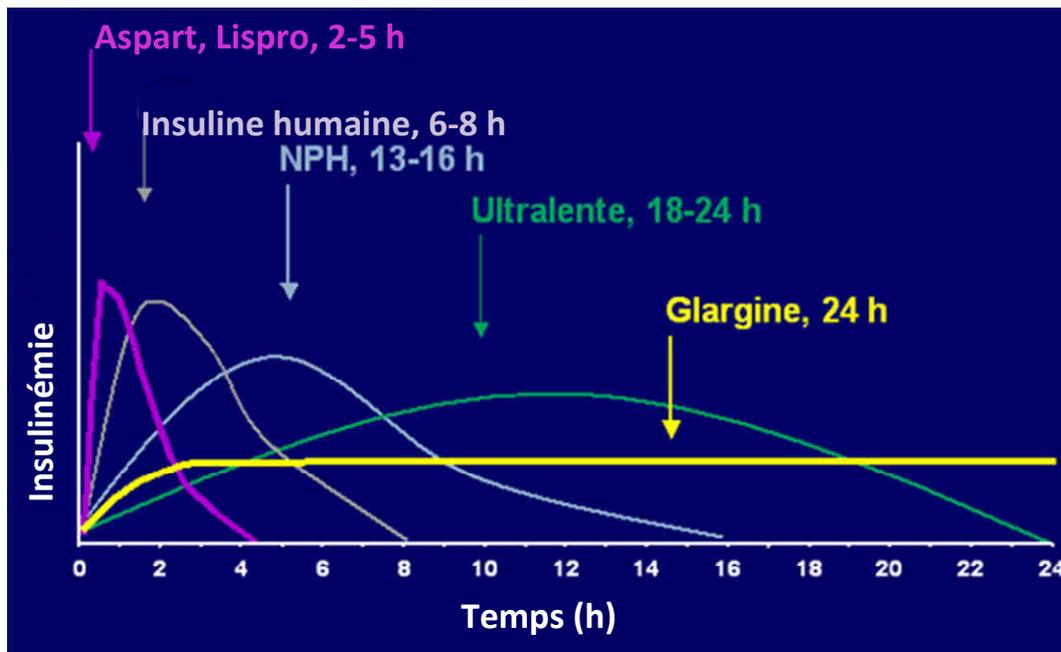


Figure 28: Cinétique des insulines (Strivay, 2009)

III.1.2.2.5. Les mélanges d'insuline : les premix

Afin de réduire le nombre d'injections, il existe des préparations contenant des mélanges d'insulines. Ces mélanges comportent X % d'insuline humaine et Y % d'insuline NPH ou X % d'analogue rapide et Y% d'insuline NPH. Lorsqu'il y a présence d'insuline humaine, l'injection doit se faire 30 minutes avant le repas. Ce type de préparation n'est quasiment pas utilisé dans le traitement du DT1 étant donné le manque de flexibilité dans le rapport des doses insuline lente/insuline classique.

En conclusion, étant donné leurs propriétés, les analogues rapides et lents sont aujourd'hui en majorité utilisés dans le traitement du DT1.

III.1.2.3. Les insulines commercialisées

Les insulines commercialisées en France et leurs propriétés peuvent être résumées dans le tableau suivant (les mélanges d'insulines ne sont pas représentés) :

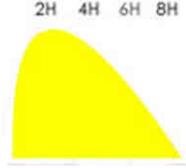
Classe	Nom	Durée d'action approximative			Spécificités	Profil d'action
		Début	Max	Fin		
Analogues rapides	Humalog®	15min	30 à 70min	2 à 5h	Injection au moment du repas Compatible avec les pompes	
	Novorapid®	10 à 20min	1 à 3h	3 à 5h		
	Apidra®	10 à 20min	30 à 70min	2 à 5h		
Insulines rapides humaines	Umuline Rapid®	30min	1 à 3h	5 à 7h	Injection 30 min avant le repas	
	Insuman Rapid®		1 à 4h	7 à 9h		
	Actrapid®		1 à 3h	8h		
Analogues lents	Lantus®	1h30		24h	Injection à heure régulière, indépendante des repas. Action de 14 à 24h selon la dose injectée	 Attention: Ne pas mettre en contact avec d'autres insulines
	Levemir®	15min	2h			
Insulines retard (intermédiaires)	Umuline NPH®	1h	2 à 8 h	18 à 20h	Injection au moment ou en dehors des repas	
	Insulatard NPH®	1h30	4 à 12h	24h		
	Insuman basal®	1h	3 à 4h	11 à 20h		

Figure 29: Les insulines commercialisées en France et leurs propriétés (d'après afd.asso.fr et www.bd.com)

Les insulines sont commercialisées sous forme de stylos pré-remplis, de cartouches ou bien de flacons. Chaque marque possède ses propres spécificités.

Chaque conditionnement contient un nombre déterminé d'unités d'insuline. Une unité étant définie comme « la dose, qui injectée par voie sous-cutanée à un lapin de 2 kg à jeun depuis 12 heures, abaisse la glycémie au seuil convulsivant de 0.45g/L ». [51]

III.1.3. Les injections

L'insuline étant détruite au niveau de l'estomac lorsqu'elle est administrée par voie orale, l'insulinothérapie n'est actuellement possible que par voie sous-cutanée : soit par injections ou par la pose d'une pompe à insuline.

III.1.3.1. Les modes d'administration

Il existe trois instruments (hormis la pompe à insuline) pour s'injecter de l'insuline.

Tout d'abord, les seringues à insuline. Elles sont à utiliser avec des flacons d'insuline, il s'agit du mode de mode d'administration le plus contraignant et il n'est quasiment plus utilisé à l'heure actuelle.



Figure 30: Seringues à insuline (www.bd.com)

Il existe trois volumes différents pour les seringues : 0,3, 0,5 et 1mL. Le choix se fait selon le nombre d'unités à s'injecter. En effet, ces seringues sont plus ou moins précises selon le volume choisi.

La seringue 0,3mL est graduée à intervalles d'une et une demi-unité, ce qui permet des prélèvements d'insuline très précis, à une unité près. Ce type de seringue convient donc tout particulièrement à des prélèvements inférieurs à 30 unités.

La seringue 0,5mL est quant à elle graduée à intervalles d'une unité et convient pour des doses allant de 30 à 50 unités.

Enfin, la seringue 1mL est graduée toutes les deux unités, et donc conviennent pour des doses supérieures à 50 unités.

Ensuite, il y a les stylos à insuline dont il existe deux types : les stylos à insuline rechargeables et les stylos pré-remplis. On parle de stylos injecteurs.

Les stylos à insuline rechargeables sont à utiliser avec des cartouches d'insuline, il faut cependant mettre en garde les patients sur le fait que les cartouches ne sont pas compatibles avec tous les stylos à insuline. L'avantage de ces stylos est qu'ils sont plus esthétiques et discrets.

Les stylos pré-remplis jetables sont les plus utilisés aujourd'hui du fait de leur simplicité d'utilisation. Une fois le stylo vide, le patient le jette avec les ordures ménagères.

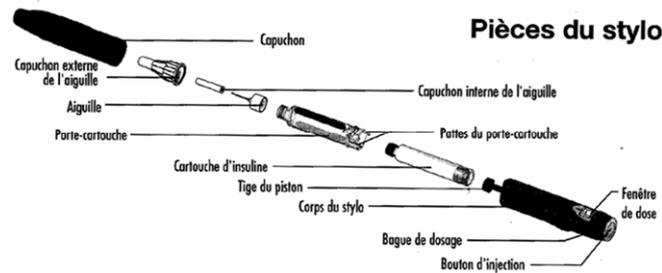


Figure 31: Composition d'un stylo à insuline (ansm.sante.fr)

III.1.3.2. L'injection en pratique

III.1.3.2.1. Les principes de l'injection d'insuline

Mis à part le type d'insuline injecté (lente ou rapide), la résorption de l'insuline dans la circulation sanguine va dépendre à la fois de la profondeur d'injection mais aussi du site choisi. Comme nous allons le voir, la vitesse d'absorption de l'insuline sera augmentée ou diminuée selon la technique choisie.

■ Profondeur de l'injection

En dehors de situations particulières (état d'urgence, réanimation...), l'insuline est administrée en injection sous-cutanée, c'est-à-dire dans l'hypoderme.

L'injection ne doit être faite ni dans le muscle, ni de manière trop superficielle. En effet, injecter de l'insuline dans le muscle accélère la vitesse d'absorption de l'insuline et peut provoquer des hypoglycémies et des douleurs. Au contraire, une injection superficielle ralentirait la vitesse d'absorption. De plus il y aurait un risque que l'insuline ressorte par le point d'injection après retrait de l'aiguille et donc que le nombre d'unités absorbées ne soit pas celui réellement injectées.

Le but est donc d'amener l'insuline dans le tissu sous cutané profond, mais sans atteindre le muscle.

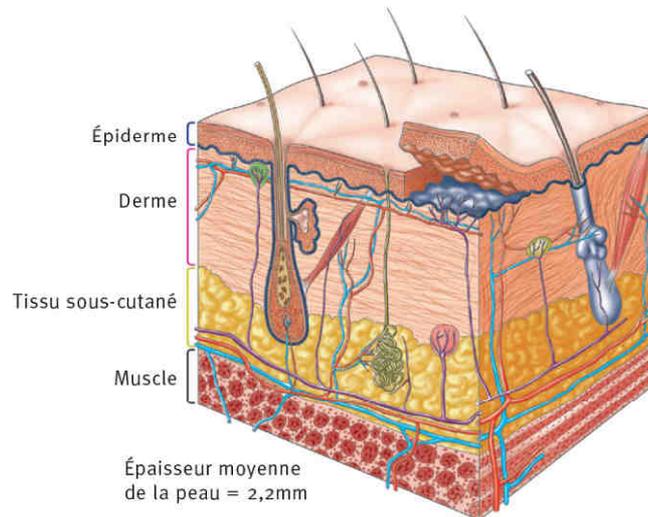


Figure 32: Coupe de la peau (www.bd.com)

On peut noter trois facteurs qui interviennent dans la profondeur de l'injection. Tout d'abord l'épaisseur de la peau où l'on réalise l'injection, puis le choix de la longueur de l'aiguille et enfin la réalisation ou non d'un pli cutané.

■ L'épaisseur de la peau

L'épaisseur du tissu sous cutané varie d'un individu à l'autre et selon les sites d'injection.

On distingue principalement quatre zones d'injection: la partie supérieure externe des bras, la partie antérieure et externe des cuisses, les parties basses et externes de l'abdomen (hormis le pourtour de l'ombilic) et enfin la partie haute des fesses.

SITE D'INJECTION	ÉPAISSEUR DU TISSU SOUS CUTANÉ (en mm)	HOMME	FEMME
ABDOMEN		14	23
BRAS		9	15
CUISSES		7	14
FESSES		>20	>20

Figure 33: Epaisseur du tissu sous-cutané en fonction du site d'injection (d'après www.bd.com)

La résorption sera donc rapide au niveau de l'abdomen, moyenne au niveau des bras et lente au niveau des cuisses ou des fesses.

- Quelle technique et quelle longueur d'aiguille choisir ?

Une aiguille pour stylo à insuline est composée de la manière suivante :

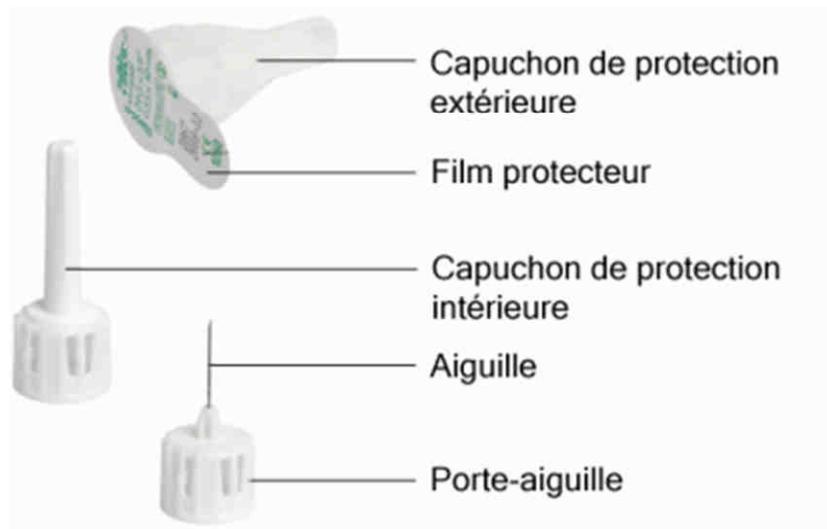


Figure 34: Composition d'une aiguille pour stylo à insuline (www.mylife-diabetescare.fr)

La plupart des aiguilles ont une pointe avec trois biseaux afin de mieux pénétrer dans la peau. Cependant, une aiguille avec cinq biseaux (système Penta Point™) vient d'être mise sur le marché par les laboratoires BD, assurant une pénétration moins invasive et plus confortable.

Le tableau suivant nous montre un récapitulatif (non exhaustif) des principaux types d'aiguilles qui sont commercialisées et leurs utilisations.

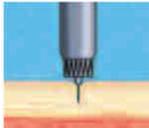
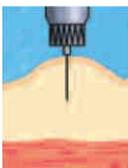
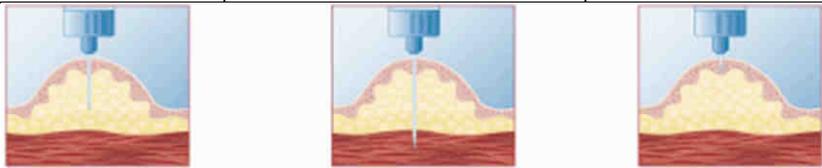
Longueur d'aiguille	Technique d'injection recommandée	Critères de choix	Aiguilles commercialisées et laboratoires
5 mm 	90° sans pli cutané 	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de pli cutané - Patient avec une bonne musculature ou IMC faible - Le patient est un enfant - Aiguille la plus courte 	<ul style="list-style-type: none"> - BD Microfine +® (<i>Becton Dickinson</i>)
8 mm 	90° avec pli cutané 	<ul style="list-style-type: none"> - Aiguille la plus utilisée, correspond à la plupart des patients 	<ul style="list-style-type: none"> - BD Microfine +® (<i>Becton Dickinson</i>) - Omnican® (<i>Bbraun</i>) - Penfine Universal Click® (<i>Ypsomed</i>) - Ultrafine MV® (<i>marque verte</i>) - Novofine® (<i>Novo Nordisk</i>) - Unifine® (<i>Owen Mumford</i>)
12 mm 	90° avec pli cutané 	<ul style="list-style-type: none"> - Les doses d'insuline injectées sont importantes - IMC important 	<ul style="list-style-type: none"> - Omnican® (<i>Bbraun</i>) - Penfine Universal Click® (<i>Ypsomed</i>) - Ultrafine MV® (<i>marque verte</i>) - Novofine® (<i>Novo Nordisk</i>) - Unifine® (<i>Owen Mumford</i>)
 <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 5px;"> Bonne longueur d'aiguille Aiguille trop longue Aiguille trop courte </div>			

Figure 35: Tableau récapitulatif des aiguilles et leurs utilisations (d'après diabsurf.com et sante-limousin.fr)

Chaque stylo fonctionne avec son propre modèle d'aiguille, les aiguilles ne sont donc en général pas adaptées pour tous les stylos.

L'aiguille est à usage unique, elle ne doit en aucun cas être réutilisée.

Il est important pour le patient de choisir, dans le cas d'une injection par stylo, l'aiguille la plus adaptée à sa situation. Ce choix se fait avec le médecin ou l'endocrinologue.

Le pli cutané, quant à lui, doit être réalisé de la bonne manière. Le but est de soulever la peau sans soulever le muscle. Ce pli se fait avec le pouce, l'index et le majeur, en prenant soin de ne pas écarter le pouce et l'index de plus de 3 cm, sous peine de soulever aussi le muscle. Ce pli doit être maintenu tout le temps de l'injection d'insuline et jusqu'à ce que l'aiguille soit retirée de la peau.

Enfin, il est possible de réaliser une injection avec un angle de 45° ou 90°.

Dans tous les cas, le choix de l'aiguille et le fait de faire ou non un pli cutané relève de l'éducation thérapeutique qui a été faite au patient. Chaque individu est différent et la technique d'injection doit être adaptée à chaque cas.

Cependant, il est important de toujours garder le même mode d'injection pour chaque région du corps afin d'assurer une reproductibilité des profils d'absorption de l'insuline.

■ Rotation des zones

Afin d'avoir une régularité dans la résorption de l'insuline, il est conseillé de toujours garder le même territoire d'injection pour un moment donné de la journée. Par exemple on peut conseiller, pour un patient ayant plus de deux injections par jour :

- les injections d'insuline rapide du matin et du midi au niveau de l'abdomen ou des bras
- l'injection du soir d'insuline rapide au niveau des bras ou des cuisses
- l'injection du soir d'insuline retard au niveau des cuisses ou des fesses

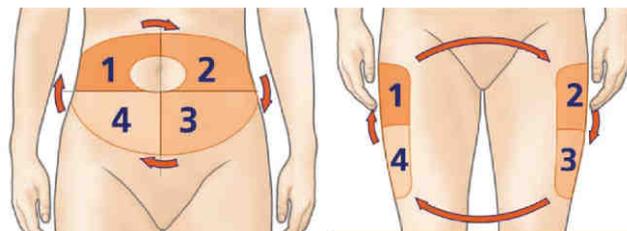


Figure 36: La rotation des zones (www.bd.com)

En résumé, on privilégiera des zones d'absorption rapide pour les injections d'insuline rapide et les zones d'absorption plus lente pour les insulines retard et pour chaque heure d'injection on gardera le même territoire d'injection.

Il est aussi important d'effectuer une rotation au sein de chaque zone, en effet il faut varier de quelques centimètres le point d'injection afin d'éviter la formation de lipohypertrophies (aspect de « boule » sous la peau). Les lipohypertrophies sont des lipodystrophies, c'est-à-dire des anomalies de la répartition du tissu adipeux corporel. Ces lipohypertrophies ne sont pas douloureuses. Outre l'aspect esthétique, elles entraînent une mauvaise diffusion de l'insuline injectée à ces endroits, ce qui est une source de déséquilibre glycémique.

En pratique, changer de site d'injection au sein d'une même zone permet d'éviter ces lipodystrophies.

Cependant, en cas d'apparition d'une boule ou d'induration d'une zone, il faut laisser la zone au repos et ne réinjecter de l'insuline seulement lorsque la peau sera redevenue souple.



Figure 37: Lipohypertrophies (www.sante-limousin.fr)

■ Activité physique

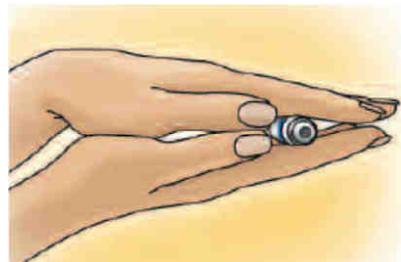
Il faut également prendre en compte l'activité physique dans le choix de la zone. En effet, la libération de l'insuline est accélérée si les muscles situés au voisinage du point d'injection sont sollicités. En pratique, il faudra par exemple éviter de faire son injection au niveau de la cuisse si l'on va faire du vélo après.

III.1.3.2.2. L'injection d'insuline en pratique

La maîtrise de la technique d'injection d'insuline est un facteur important de réussite du traitement [10]. Il est donc important de bien respecter le mode de préparation et d'injection afin de toujours avoir une dose d'injection précise afin d'éviter une instabilité glycémique.

■ Préparation de la dose d'insuline avec une seringue

1. Se laver les mains à l'eau tiède et au savon. Puis les rincer et sécher soigneusement.
2. Pour les insulines laiteuses (flacon opaque), il faut les remettre en suspension afin de ne pas modifier leur durée d'action. Pour cela, il faut faire rouler 20 fois le flacon entre ses mains et vérifier visuellement que l'insuline est bien homogène.



3. Désinfecter le bouchon du flacon avec un coton imbibé d'alcool. Retirer le capuchon du piston ainsi que celui de l'aiguille en prenant garde de ne pas se blesser. Puis aspirer de l'air dans la seringue. La quantité aspirée correspondant au nombre d'unités devant être prélevées.



4. En tenant la fiole bien droite, insérer l'aiguille dans le caoutchouc de la fiole et pousser sur le piston. Cette insertion d'air facilite le prélèvement de l'insuline.

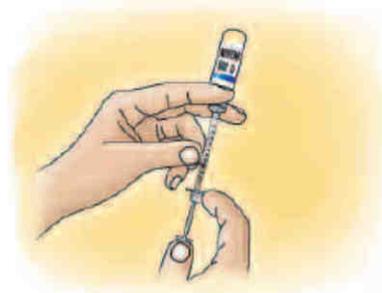


5. Tourner la seringue et la fiole à l'envers. Après s'être assuré que le bout de l'aiguille est bien en dessous du niveau d'insuline, tirer doucement sur le piston pour aspirer l'insuline. La quantité aspirée doit être légèrement supérieure à la quantité désirée.

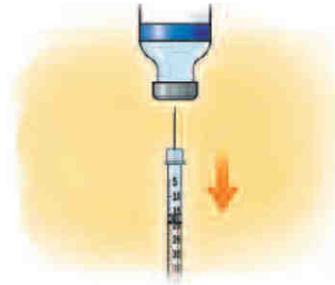


6. Tapoter la seringue afin d'éliminer les éventuelles bulles d'air et d'ajuster le nombre d'unités nécessaires.

Remarque : si il reste des bulles d'air dans la seringue, remettre l'insuline dans le flacon et recommencer à partir de l'étape 3.



7. Retirer l'aiguille de la fiole et réaliser l'injection.



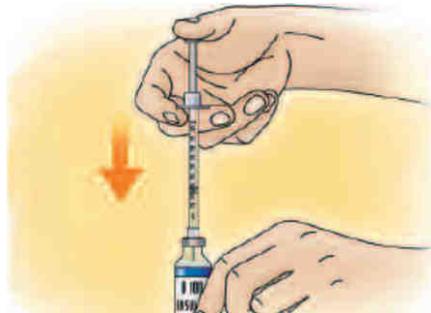
■ Préparation de la dose avec une seringue à insuline dans le cas d'un mélange de deux types d'insuline

1. Se laver les mains à l'eau tiède et au savon. Puis les rincer et sécher soigneusement.

2. Désinfecter le bouchon du flacon. Retirer le capuchon du piston ainsi que celui de l'aiguille en prenant garde de ne pas se blesser. Puis aspirer de l'air dans la seringue. La quantité aspirée correspondant au nombre d'unités d'insuline OPAQUE (intermédiaire) devant être prélevées.



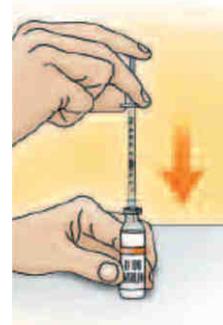
3. En tenant la fiole d'insuline OPAQUE bien droite, insérer l'aiguille dans le caoutchouc de la fiole et pousser sur le piston. Retirer l'aiguille SANS ASPIRER D'INSULINE DANS LA SERINGUE.



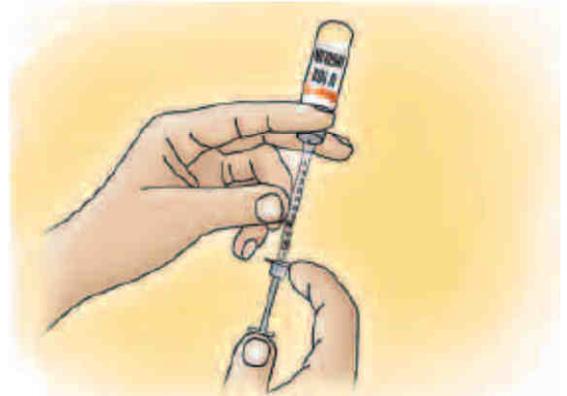
4. Aspirer de l'air dans la seringue. La quantité aspirée correspondant au nombre d'unités d'insuline CLAIRE (rapide) devant être prélevées.



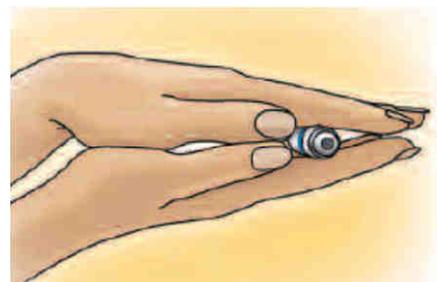
5. En tenant la fiole d'insuline CLAIRE bien droite, insérer l'aiguille dans le caoutchouc de la fiole et pousser sur le piston.



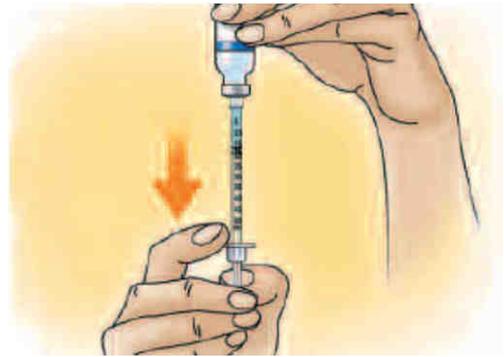
6. Tourner la seringue et la fiole d'insuline CLAIRE à l'envers. Après s'être assuré que le bout de l'aiguille est bien en dessous du niveau d'insuline, tirer doucement sur le piston pour aspirer l'insuline. La quantité aspirée doit être légèrement supérieure à la quantité désirée. Tapoter la seringue afin d'éliminer les éventuelles bulles d'air et d'ajuster le nombre d'unités nécessaires.



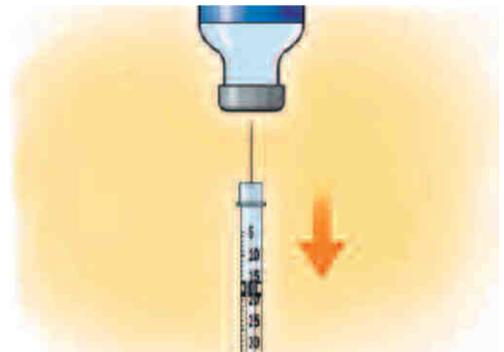
7. Retirer l'aiguille de la fiole et remettre en suspension une fiole d'insuline opaque en faisant rouler 20 fois le flacon entre ses mains et vérifier visuellement que l'insuline est bien homogène.



8. En tenant la fiole d'insuline OPAQUE bien droite, insérer l'aiguille dans le caoutchouc de la fiole. Tourner la seringue et la fiole d'insuline à l'envers. Tirer doucement sur le piston pour aspirer l'insuline jusqu'à avoir le nombre total d'unités nécessaires (opaque plus claire).



9. Retirer l'aiguille de la fiole et réaliser l'injection en enfonçant l'aiguille dans la peau et en appuyant doucement sur le piston de la seringue. Attendre dix secondes avant de retirer l'aiguille de la peau afin que l'insuline ait le temps d'être absorbée par les tissus.

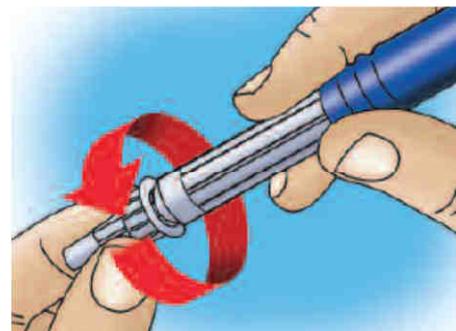


Remarque : Si la quantité prélevée d'insuline opaque est supérieure à celle souhaitée, il faut tout jeter et recommencer.

De plus, il est important de toujours commencer par prélever l'insuline CLAIRE.

■ Préparation de la dose avec un stylo injecteur

1. Se laver les mains à l'eau tiède et au savon. Puis les rincer et sécher soigneusement.
2. S'il s'agit d'un stylo contenant de l'insuline laiteuse, remettre en suspension l'insuline en retournant le stylo une dizaine de fois (ne pas l'agiter). Dans les autres cas, le stylo est déjà prêt à être utilisé.
3. Retirer le capuchon protecteur du stylo et insérer une aiguille neuve sur le stylo. Pour cela, retirer le film protecteur de l'aiguille, visser l'aiguille sur le stylo et retirer les deux protections de l'aiguille.



4. Il faut ensuite vérifier le débit d'insuline, c'est-à-dire amorcer le stylo. Pour cela, tourner le cadran au bout du stylo afin de faire apparaître le chiffre « 2 » correspondant à 2 unités. Tenir le stylo à la verticale, avec l'aiguille vers le haut. Appuyer doucement sur le bouton d'injection situé au bout du stylo. Une goutte doit apparaître au bout du stylo. Si ce n'est pas le cas, recommencer l'opération. Cette purge a pour but de faire sortir les éventuelles bulles d'air présentes dans le stylo.
5. Régler la dose d'insuline souhaitée à l'aide du cadran
6. Passer sur la zone d'injection un coton ou une compresse imbibée d'alcool et réaliser l'injection. Pour cela, il faut enfoncer rapidement et en totalité l'aiguille dans la peau selon la technique choisie (à 90° ou 45° et avec ou sans pli cutané), puis appuyer doucement sur le bouton d'injection du stylo afin de délivrer la dose d'insuline sélectionnée.
7. Attendre dix secondes avant de retirer l'aiguille de la peau afin que l'insuline ait le temps d'être absorbée par les tissus. De plus, dans le cas où un pli cutané est réalisé, il faut le maintenir jusqu'au retrait de l'aiguille. Ne pas masser le site d'injection après retrait de l'aiguille.
8. S'assurer que le cadran de sélection des unités indique le chiffre « 0 ». Dans le cas contraire, toute la dose d'insuline n'aurait pas été injectée.

Remarque : il est important de toujours retirer l'aiguille après chaque l'injection afin d'éviter l'entrée de bulles d'air dans le stylo.

III.1.3.2.3. Devenir des aiguilles usagées

Les aiguilles et seringues usagées sont des déchets d'activités de soins à risque infectieux (DASRI), elles ne doivent pas être jetées directement dans la poubelle.

Le capuchon externe protecteur de l'aiguille doit être remis dessus, l'aiguille retirée du stylo puis déposée dans un container spécifique, dédié à cet effet. Une fois plein, le container sera traité selon les directives des autorités locales (les conditions de traitement des déchets médicaux varient selon les communes, il faut se renseigner auprès de son pharmacien ou de la mairie concernée).

III.1.3.2.4. Conservation des insulines

Le stock d'insuline se conserve au réfrigérateur, entre +2°C et +8°C. L'insuline en cours d'utilisation se conserve quant à elle à température ambiante pendant 4 semaines (et jusqu'à 42 jours pour l'insuline détémir).

L'insuline ne doit pas être exposée à des températures extrêmes (supérieures à 30°C) ou être congelée, ce qui affecterait son absorption et donc son efficacité.

Enfin, il ne faut pas utiliser une insuline dont la date de péremption est dépassée.

III.1.3.3. Les différents schémas d'injections

Chez une personne non diabétique, l'insuline est sécrétée à des concentrations variables au cours de la journée. Ces taux varient principalement en fonction de l'alimentation, de l'exercice physique et du stress. Chez une personne DT1, l'objectif est donc de copier cette production modulable selon les besoins, cela grâce aux injections d'insuline.

Le but chez le patient DT1 est de reproduire la sécrétion d'insuline au plus près de la sécrétion physiologique.

On distingue la sécrétion de base constante tout au long de la journée, il s'agit de l'insuline basale, à laquelle se surajoute après chaque repas un pic de sécrétion d'insuline, on parle alors d'insuline postprandiale.

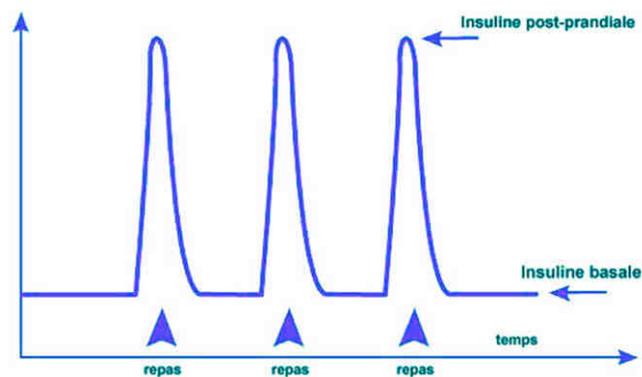


Figure 38: Insuline basale et postprandiale (www.adiph.org)

Chez le DT1, on va essayer de reproduire au mieux ce schéma en ayant une concentration de base d'insuline, assurée par un analogue lent, combinée à des bolus d'insuline au moment des repas grâce aux analogues rapides de l'insuline.

L'insulinothérapie chez le DT1 doit concilier différents aspects qui sont un peu contradictoires. En effet, l'idéal serait d'avoir une HbA1c basse afin d'éviter les complications diabétiques, mais d'un autre côté il ne faut pas que la glycémie soit trop basse pour ne pas risquer d'exposer le diabétique à un risque d'hypoglycémie sévère. L'insulinothérapie chez un DT1 est donc un équilibre à atteindre.

Les objectifs de contrôle glycémique seront variables selon les patients, ils dépendent en effet de plusieurs paramètres : l'âge, la durée du diabète, la présence ou non de complications, le risque d'hypoglycémie, la vie professionnelle, familiale et sociale du patient etc. Ces objectifs sont donc à déterminer par le médecin, avec l'aide du patient.

Il existe plusieurs schémas insuliniques possibles concernant le DT1. Il faut tout de même noter que les schémas non physiologiques qui étaient autrefois utilisés sont aujourd'hui désuets. En effet, la priorité des traitements actuels est de reproduire le mieux possible un schéma basal-bolus.

On distingue deux types de schémas physiologiques par multi-injections : les schémas physiologiques optimisés et les schémas physiologiques conventionnels [11].

Les schémas physiologiques conventionnels ne sont quasiment plus utilisés à l'heure actuelle. Cependant certains patients, notamment ceux refusant de réaliser 4 ou 5 injections par jour, suivent encore ce schéma qui consiste à faire 2 ou 3 injections de Premix par jour.

Les schémas d'injections optimisés sont les plus courants actuellement. Ce sont ceux qui se rapprochent le mieux de la sécrétion physiologique. On peut décrire deux différents schémas d'injections, tout en sachant qu'il existe de nombreuses variantes possibles (notamment avec l'utilisation des Premix) à adapter en fonction de chaque patient.

Le schéma le plus classique est le suivant : un schéma « basal bolus » avec une injection d'un analogue lent de l'insuline le soir (avant le dîner ou le coucher) associée à 3 injections d'un analogue rapide de l'insuline avant chaque repas.

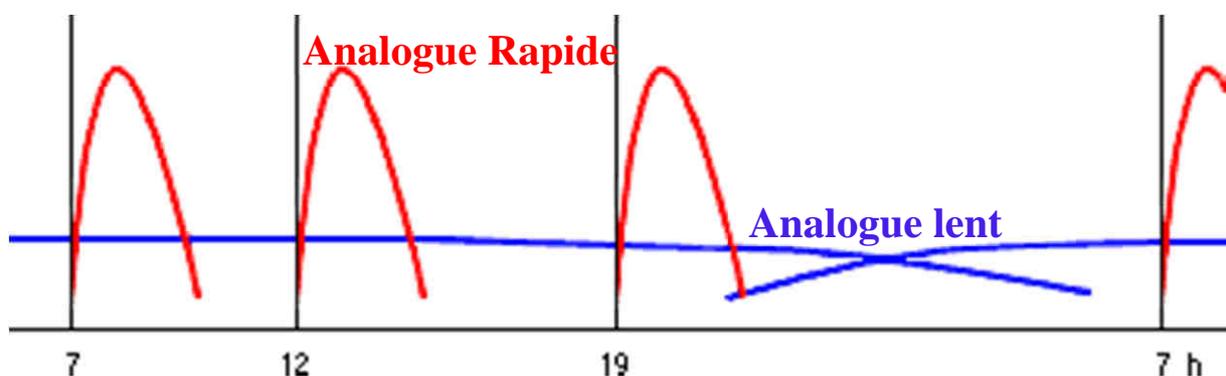


Figure 39: Schéma basal bolus (univ-nantes.fr)

Lorsque l'analogue lent n'assure pas la couverture des besoins insuliniques de base sur 24 heures, il est alors utile de rajouter une autre injection d'insuline prolongée, cette fois avant le petit-déjeuner. Les 3 bolus d'analogue rapide sont conservés.

Il existe aussi les schémas à 3 injections par jour, représenté par le schéma suivant :

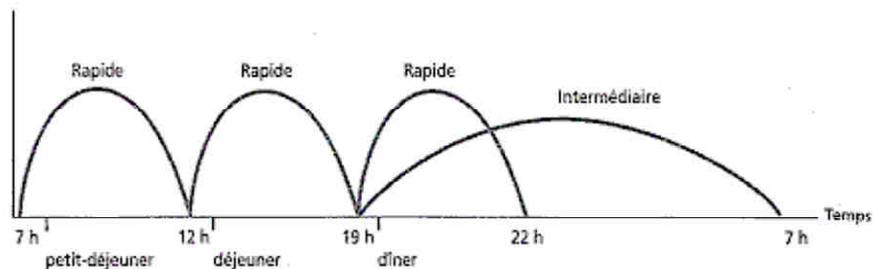


Figure 40: Schéma à 3 injections par jour (www.vitalaire.fr)

III.1.4. Les pompes à insuline

Le traitement par pompe permet de reproduire au mieux la sécrétion physiologique grâce à une perfusion continue et modulable d'insuline. Les pompes présentent donc un avantage certain par rapport aux multi-injections quotidiennes.

Il existe deux types de pompe à insuline : les pompes externes et les pompes implantables. Intéressons-nous tout d'abord aux pompes externes.

III.1.4.1. Le traitement par pompe à insuline externe

Le traitement par pompe à insuline externe est utilisé en France depuis les années 1980. Depuis son inscription sur la liste des produits et prestations remboursables LPP en 2000, son accessibilité aux patients diabétiques s'est nettement améliorée. En effet, on compte aujourd'hui près de 24 500 patients diabétiques traités par pompe, contre 255 en 1984 [66]. Cet outil technologique a permis de grandes avancées dans l'amélioration des conditions de vie des diabétiques et permet en général un meilleur équilibre glycémique en diminuant les épisodes hypoglycémiques.

III.1.4.1.1. Principes et matériel

Portée en permanence à l'extérieur du corps, la pompe à insuline permet une perfusion sous-cutanée continue d'insuline rapide. La pompe libère de façon constante et automatique un taux basal de perfusion, auquel on ajoute des bolus au moment des repas. La pompe à insuline est un petit appareil de faible poids (en général moins de 100g), de faible encombrement et qui fonctionne sur piles. Il existe une grande diversité de pompes, mais leur principe de fonctionnement, celui du pousse seringue, reste identique. On distingue, comme le montre le schéma suivant, différents éléments :

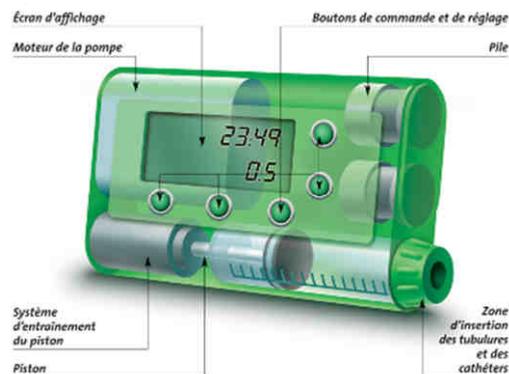


Figure 41: Composition d'une pompe à insuline (www.vitalaire.fr)

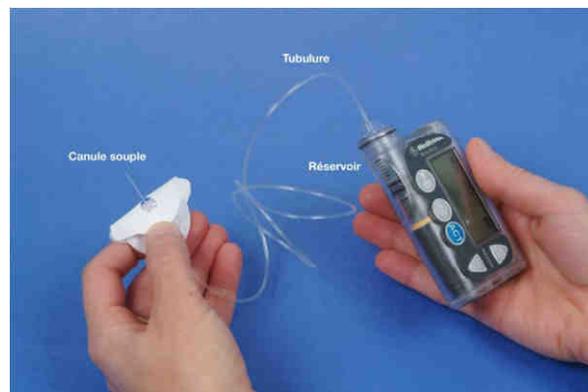


Figure 42: Pompe à insuline et cathéter (www.glucomaitre.com)

A l'intérieur du boîtier rigide, on trouve un microprocesseur permettant de programmer précisément les doses d'insuline souhaitées. Le boîtier de la pompe est relié à la peau grâce à un cathéter. Le cathéter est composé d'une tubulure et d'une aiguille ou téflon pénétrant dans le tissu sous-cutané. Les cathéters à aiguille métallique ont aujourd'hui quasiment disparus et ont été remplacés par des canules en téflon, moins douloureuses pour le patient. La canule ou l'aiguille est maintenue grâce à un adhésif résistant à l'eau. La pompe est équipée de différents systèmes d'alarme, notamment lorsque le cathéter est bouché ou que le réservoir à insuline est vide.

III.1.4.1.2. Mise en place de la pompe et changement du cathéter

La mise sous pompe initiale se fait dans une unité de diabétologie. Le patient est hospitalisé en général 4 à 6 jours afin de se familiariser avec la pompe et son fonctionnement.

La pompe à insuline se porte en général dans la partie abdominale mais il existe des pochettes (pouvant être fournies par le fabricant) qui permettent de placer la pompe à d'autres endroits : au niveau du soutien-gorge, de la cuisse ou encore des clips permettant de fixer la pompe à la ceinture du pantalon.

Il existe un protocole de mise en place de la pompe qui est soumis à des règles d'hygiène strictes.

1. Le changement de cathéter se fait de préférence après la douche le matin une fois les mains soigneusement lavées

2. Le patient détermine ensuite le lieu où il désire poser le cathéter : soit au niveau de l'abdomen (en respectant un intervalle de 4cm avec l'ombilic) ou bien au niveau des fesses.

3. Remplir le réservoir de la pompe avec de l'insuline et purger la tubulure afin de s'assurer du bon fonctionnement de la pompe et du cathéter. Avant de mettre en place le cathéter, il faut s'assurer de l'absence de bulles d'air dans la tubulure.

4. Le dispositif de perfusion doit être changé tous les 3 jours maximum ou plus souvent s'il y a apparition d'une zone inflammatoire au niveau du point de ponction, une hyperglycémie non expliquée (supérieure à 2.50 g/L) ou bien en cas de cétose.

5. Désinfecter la peau et mettre en place le cathéter grâce à l'appareil de pose. Tout comme les injections d'insuline, le cathéter ne doit pas être mis toujours au même endroit, il faut permuter les sites afin d'éviter les lipodystrophies.



Figure 43: Appareil de pose de cathéter
(www.aywaille1.be)

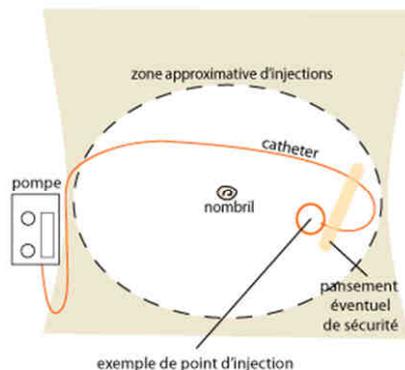


Figure 44: Sites de pose du cathéter (clairersurlapompe.fr)

III.1.4.1.3. Utilisation de la pompe

Le patient détermine à l'aide du médecin un débit de base d'insuline, auquel il rajoutera des bolus lors des repas.

Il est possible de programmer différents débits de base ainsi que différents types de bolus (bolus carrés, standard, mixte etc.). Certaines pompes possèdent un programme « conseil de bolus » qui aide le patient à déterminer la quantité d'insuline à administrer. Pour cette fonction, la pompe se base sur différents paramètres, notamment la glycémie actuelle et la quantité de glucides estimée pour un repas. Chaque pompe ayant un type de programmation différent, il faut se référer à leur manuel d'utilisation pour plus d'information.

Chaque patient est différent, mais en moyenne les besoins quotidiens d'un patient traité par pompe sont de l'ordre de 0.9 à 1 UI/Kg/jour. Cette quantité est voisine des besoins en insuline d'un patient traité par multi-injections.

Les analogues rapides sont les insulines les plus utilisées dans les pompes, cependant l'insuline rapide (Insuman Infusat® par exemple) reste utilisable.

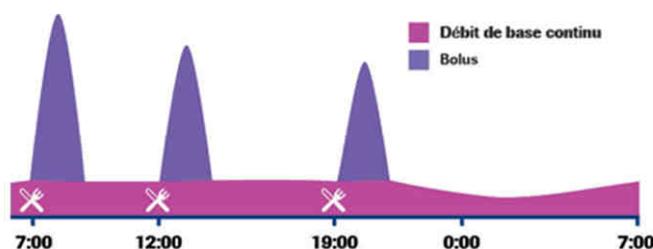


Figure 45: Insulinothérapie sous pompe à insuline (accu-check.fr)

III.1.4.1.4. Avantages

Parmi les avantages que présente une pompe à insuline, on peut citer :

- Une plus grande liberté au niveau du mode de vie du patient :
 - la pompe remplace les 4 ou 5 injections quotidiennes par stylo injecteur ou seringue
 - les apports d'insuline sont facilement ajustés lors d'exercice physique par exemple
 - l'administration d'insuline par une pompe est plus discrète qu'avec un stylo ou une seringue
 - une plus grande flexibilité au niveau des horaires et des repas
 - la possibilité de débrancher une heure par jour, par exemple pour se doucher
- Un diabète mieux contrôlé, avec une baisse significative de 0.2 à 0.4% de l'HbA1c par rapport aux patients sous multi injections (étude DCCT) [47]. Ce qui réduirait à long terme le risque de complications.
- Le meilleur contrôle de la glycémie permet de réduire les hypo et hyperglycémies et donc leurs conséquences
- Une meilleure adaptation à l'insulinothérapie fonctionnelle
- La pompe à insuline permet de se rapprocher davantage du fonctionnement d'un pancréas sain en délivrant l'insuline de manière continue
- Les débits d'injection peuvent être modulés et programmés très facilement, ce qui permet par exemple d'avoir un débit basal pour la journée et un autre débit basal la nuit
- Ce traitement ne nécessite qu'un seul type d'insuline
- La pompe permet le traitement des nouveau-nés diabétiques

III.1.4.1.5. Inconvénients

La pompe à insuline présente néanmoins quelques inconvénients, mais qui sont tout de même relatifs comparés aux avantages :

- Le principal inconvénient est le risque accru de cétose et d'acidocétose si la perfusion est arrêtée : augmentation de la glycémie et libération de cétones dans le sang puis dans les urines. En pratique, ces accidents sont heureusement exceptionnels.
- Une nouvelle hospitalisation est nécessaire afin d'initier le traitement (si la pompe n'est pas installée en première intention)
- Les contrôles glycémiques sont plus nombreux, en particulier lors de l'installation de la pompe, étant donné le risque plus élevé d'accidents hypoglycémiques
- Risque d'infections ou d'allergies locales et de lipodystrophies plus fréquentes. De plus, les réactions cutanées sur cathéter peuvent laisser des cicatrices.
- Le port de la pompe est permanent et donc se voit

III.1.4.1.6. Indications

Les situations suivantes sont des indications de pose de pompe à insuline :

- Patients qui désirent intensifier leur traitement afin d'avoir un meilleur contrôle glycémique
- Patients avec un mode de vie imprévisible (horaires de repas ou de travail non fixes par exemple)
- Patients qui souhaitent que leur traitement passe inaperçu
- Jeunes, femmes enceintes....

III.1.4.1.7. Cas pour lesquels la pompe n'est pas recommandée

- Patients avec des problèmes de vue ou d'ouïe et donc ne pouvant être réceptifs aux messages et signal d'alarme de la pompe
- Manque de motivation

III.1.4.1.8. De nouvelles technologies

Deux nouvelles pompes à insuline, présentant de nouveaux avantages, sont récemment apparues sur le marché français.

Tout d'abord la pompe Paradigm®. Elle comporte un capteur sous-cutané qui mesure la glycémie toutes les 10 secondes et fait une moyenne sur les 5 minutes. Ceci est un avantage car il évite au patient de se piquer pour contrôler sa glycémie. Cependant, la pompe n'est actuellement pas encore capable de déterminer la quantité d'insuline à injecter en fonction de la glycémie.

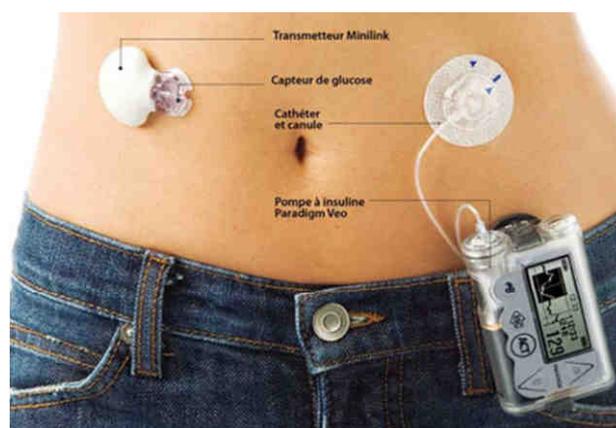


Figure 46: Pompe Paradigm® (doctissimo.fr)

Enfin la pompe Omnipod®, utilisée aux Etats-Unis depuis 2005, vient tout juste d'être commercialisée en France. Son avantage principal réside dans le fait que la pompe est entièrement comprise dans un patch, il n'y a plus de tubulure entre la pompe et le cathéter. De plus, le patch étant entièrement étanche il n'est pas nécessaire de le retirer pour se doucher.



Figure 47: Pompe Omnipod® (vivreavecundiabete.com)

III.1.4.2. Le traitement par pompe à insuline implantable

Comme nous l'avons vu précédemment, la pompe à insuline externe est largement utilisée dans le traitement intensifié du DT1. Cependant il existe un autre type de pompe : la pompe à insuline implantable, dont son seul représentant à l'heure actuelle est la Medtronic-Minimed 2007®.

La pompe est dans ce cas placée, sous anesthésie, dans une poche d'implantation au niveau du tissu sous-cutané abdominal. Le réservoir est rempli toutes les 6 à 8 semaines par voie percutanée.

Les avantages de cette pompe sont tout d'abord une amélioration durable de l'HbA1c avec une baisse moyenne de 0.6% et surtout une réduction des hypoglycémies sévères [5].

Ce type de pompe est tout particulièrement destiné aux patients qui ont un diabète instable, des hypoglycémies sévères ou encore des troubles de la résorption sous-cutanée d'insuline.

En 2008, 300 patients étaient équipés de cette pompe en France. Ce chiffre ne tend qu'à augmenter étant donné qu'il s'agit du premier composant validé en vue d'un pancréas artificiel implantable [37].

III.2. L'auto-surveillance glycémique

La surveillance glycémique est un des points clés pour le diabétique afin d'obtenir un bon équilibre glycémique. Cela a été montré à maintes reprises dans les études du DCCT.

On recommande au minimum une auto-surveillance glycémique (ASG) aux moments suivants de la journée : avant chaque repas et avant le coucher. Mais comme nous le verrons dans le chapitre suivant, ces mesures sont insuffisantes dans le cas de l'insulinothérapie fonctionnelle (IF) où une ASG intensifiée est nécessaire. Dans le cas de l'IF on recommande, selon le DCCT : un contrôle avant chaque repas (avec pour objectif une glycémie comprise entre 0,7 et 1,2g/L), un contrôle 2h après les repas (avec pour objectif une glycémie inférieure à 1,60g/L voir 1,40g/L) et enfin un contrôle au moment du coucher. Ces valeurs sont données à titre indicatif et sont à adapter en fonction du patient par le diabétologue.

III.2.1. Comment pratiquer l'ASG ?

Après avoir lavé et séché soigneusement ses mains. Il est important de ne pas se désinfecter le doigt avant le prélèvement, sous peine de fausser la mesure. Si nécessaire, il est possible de masser de la paume de la main vers le doigt afin d'activer la circulation et de favoriser la sortie de la goutte de sang lors de la pique.

Puis régler la profondeur de la piqûre grâce au stylo autopiqueur. Il faut toujours commencer par la profondeur la plus faible et augmenter si la goutte de sang n'est pas suffisante.

Mettre une électrode réactive dans le lecteur de glycémie. Il est important de ne pas utiliser les bandelettes plus de 3 mois après l'ouverture du flacon. Il faut donc bien noter la date d'ouverture sur celui-ci.

Choisir le site de prélèvement, il faut éviter de choisir les doigts de « la pince », c'est-à-dire le pouce et l'index. Le prélèvement se fait en général sur le côté du doigt et non sur la pulpe où la pique est plus douloureuse. Tout comme la rotation des sites d'injection, il faut faire une rotation des sites de prélèvements afin d'éviter la formation de callosités. Pour cela, changer de doigt et de côté à chaque prélèvement.

Insérer la lancette dans le stylo autopiqueur et effectuer le prélèvement. Approcher la goutte de sang au niveau de la bandelette réactive, le sang va monter par capillarité et attendre le résultat qui va s'afficher sur le lecteur. L'unité internationale de la glycémie est le mmol/L, mais en général les résultats sont exprimés en mg/dL, en sachant que 1g/L équivaut à 5.5 mmol/L et que 100mg/dL correspondent à 1g/L.

Reporter le résultat sur le carnet d'auto-surveillance glycémique.

Eliminer la lancette et l'électrode réactive usagées de la même manière que les aiguilles, dans les collecteurs prévus à cet effet.

III.2.2. Le carnet de surveillance

Il permet pour le diabétique de mieux gérer ses administrations d'insuline. En effet, il donne une vue d'ensemble des glycémies des jours précédents et des doses d'insulines qui avaient été injectées. Il est donc important de noter chaque glycémie dans ce carnet, ainsi que les doses d'insulines et si nécessaire les causes d'une augmentation ou diminution de la glycémie (sport par exemple).

Aujourd'hui les lecteurs peuvent enregistrer les glycémies, mais rien ne remplace le carnet de surveillance qui permet de noter toutes les remarques et est très utile lors des consultations avec le diabétologue. Cela permet au médecin d'avoir une vue d'ensemble.

Les carnets d'ASG sont fournis avec le lecteur de glycémie, mais le patient peut aussi en trouver à la pharmacie ou encore les télécharger sur internet (site www.afd.fr par exemple).

Exemple de carnet d'ASG :



SUIVI HEBDOMADAIRE

Des patients solidaires contre le diabète

Dose insuline basale : _____

Poids : _____

	MATINÉE			APRÈS-MIDI			SOIRÉE		RÉVEIL				
	Dose insuline MATIN*	Glycémie		Dose insuline MIDI	Glycémie		Dose insuline SOIR	Glycémie		Lendemain MATIN		Glycémie	Acétone
Semaine du :		Après Petit-déj. (post- prandiale)	Avant Déjeuner		Après Déjeuner (post- prandiale)	Avant Dîner		Après Dîner	Coucher				OBSERVATIONS
au :													<p><i>Noter systématiquement les circonstances particulières :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • resucrage • glycémies supplémentaires • hypoglycémies et leur intensité • activité physique avec heures de début et de fin • grossesse • infection et son traitement • modification du traitement • voyage...
LUNDI										mardi matin			
MARDI										mercredi matin			
MERCREDI										jeudi matin			
JEUDI										vendredi matin			
VENDREDI										samedi matin			
SAMEDI										dimanche matin			
DIMANCHE										lundi matin			

*mélange d'insulines

Figure 48: Exemple de page d'un carnet de suivi glycémique (www.afd.asso.fr)

III.2.3. Les signes et causes d'une hypoglycémie et conduite à tenir

Même si la référence reste la mesure de glycémie, il est important pour le diabétique de savoir reconnaître les signes d'une hypo et d'une hyperglycémie et d'en connaître les causes. Cela afin de corriger ces variations de glycémie au plus vite.

On parle d'hypoglycémie lorsque la glycémie est inférieure à 0.5g/L. Les symptômes d'une hypoglycémie peuvent être classés en 2 catégories : les symptômes adrénérergiques et les symptômes neuroglycopéniques.

- ➔ Les symptômes adrénérergiques (provoqués par la production d'adrénaline) :
 - Pâleur
 - Sensation de fringale
 - Nausées
 - Anxiété
 - Tremblements, picotements
 - Transpiration
 - Tachycardie (ressentie par des palpitations)

- ➔ Les symptômes neuroglycopéniques (provoqués par le manque de glucose au niveau des cellules du système nerveux) :
 - Confusion
 - Convulsions
 - Céphalées
 - Troubles de la concentration
 - Troubles de la vue
 - Troubles de l'équilibre

Lors d'une hypoglycémie légère, seuls les symptômes adrénérergiques seront ressentis par le patient. Mais chaque hypoglycémie est différente, chacun des signes est plus ou moins présent.

En cas d'hypoglycémie, il faut tout d'abord interrompre son activité et si possible s'asseoir. Il faut ensuite se resucrer, par exemple avec du jus de fruit, un soda sucré ou 3 sucres (ce qui équivaut à environ 15g de glucides). Puis vérifier sa glycémie 20 minutes après. Se resucrer si la glycémie reste inférieure à 0.7g/L.

Si le patient est inconscient, il est alors nécessaire de prendre sa glycémie et de faire une injection de glucagon le plus tôt possible.

Les causes d'une hypoglycémie sont multiples, en voici les principales :

- Apports glucidiques insuffisants
- Activité physique plus importante que prévue
- Dose d'insuline trop importante
- La consommation d'alcool à jeun
- La prise de certains médicaments (IEC, miconazole, certains AINS...)

III.2.4. Les signes et causes d'une hyperglycémie et conduite à tenir

L'hyperglycémie se manifeste par des symptômes moins évocateurs que l'hypoglycémie, c'est pourquoi elle passe souvent inaperçue. On parle d'hyperglycémie lorsque la glycémie à jeun est supérieure à 7mmol/L (soit 1.26g/L) et supérieure à 11mmol/L (soit 2g/L) en postprandial. Les signes sont donc plus ou moins importants selon les personnes. Cependant les symptômes suivants sont caractéristiques d'une hyperglycémie :

- Polyurie
- Polydipsie
- Polyphagie
- Fatigue et somnolence
- Amaigrissement
- Vision trouble
- Présence de corps cétoniques dans les urines
- Haleine fruitée
- Confusion
- Polypnée

La conduite à tenir en cas d'hyperglycémie est tout d'abord de prendre sa glycémie. Si celle-ci est supérieure à 14 mmol/L (soit 2.5g/L), la personne diabétique doit contrôler l'absence ou la présence de corps cétoniques dans les urines. Cela se fait grâce à des bandelettes tests. Puis identifier et traiter la cause. Enfin il faut boire beaucoup d'eau.

Cependant, si la cause n'est pas identifiable ou qu'il y a une présence moyenne ou forte de corps cétoniques dans les urines ou encore si la glycémie est supérieure à 20 mmol/L (soit 3.6 g/L) il est nécessaire d'avoir un avis médical.

Les principales causes d'une hyperglycémie sont :

- Une administration trop faible d'insuline
- Un repas trop riche en glucides par rapport à la dose d'insuline injectée
- Un stress physique (infection) ou psychologique
- Une baisse de l'activité physique
- La prise de certains médicaments

III.3. Aspects nutritionnels et adaptation des doses : l'insulinothérapie fonctionnelle

Ce concept a vu le jour dans les années 1980, il propose une insulinothérapie centrée sur le patient, ayant pour but de mimer la sécrétion physiologique de l'insuline. Cette méthode pédagogique s'adresse aux patients diabétiques de type 1 qui ont notamment un désir d'autonomie. L'insulinothérapie fonctionnelle (IF) a trois objectifs : ramener un taux d'HbA1c le plus proche possible de la normale, diminuer le risque d'hypoglycémie et enfin favoriser une vie sociale acceptable pour le patient.

Dans l'IF, on distingue trois modes qui sont complémentaires : tout d'abord l'insuline basale qui assure les besoins vitaux entre les repas, puis l'insuline prandiale qui est adaptée aux apports alimentaires et enfin un correctif en insuline (utilisé en cas d'hyperglycémie, de repas copieux, de maladie, stress etc.).

III.3.1. L'autocontrôle glycémique : élément clé de l'IF

Les objectifs de l'IF ne peuvent être obtenus qu'au prix d'un autocontrôle glycémique régulier : jusqu'à 6 tests par jour au départ, puis ensuite au minimum 3 à 4 par jour. L'auto surveillance glycémique a pour objectif de pouvoir corriger le plus rapidement la glycémie si celle-ci sort des valeurs déterminées par le diabétologue pour le patient.

III.3.2. Déterminer les besoins insuliniques de base

Il existe plusieurs méthodes de détermination des besoins en insuline de base, chacune se pratiquant sous contrôle médical : le jeûne glucidique, le jeûne total ou un repas sauté.

Prenons l'exemple du jeûne glucidique. L'insuline retard est injectée à l'heure habituelle. Il faut savoir que les besoins en insuline de base se situent habituellement aux alentours de 0.3 - 0.4 UI/Kg de poids par jour.

Le protocole de jeûne glucidique est le suivant : le jeûne commence dès le réveil et se poursuit jusqu'au lendemain matin. Le petit déjeuner ne comportera que du café ou du thé. Puis le déjeuner et le dîner se composeront d'une viande ou d'un poisson, une part de fromage (30g) et de la salade à volonté avec un peu de vinaigrette.

Durant le jeûne, la glycémie doit être contrôlée toutes les 2 heures. Si la glycémie se met à augmenter ou diminuer, dans ce cas il faudra la contrôler toutes les heures. Pour la nuit, la glycémie sera prise à 22h, 3h, 6h et au réveil.

La dose d'insuline retard (basale) injectée est considérée comme efficace si la glycémie subit des oscillations au cours de la journée ou de la nuit de +/- 0.35 g/L maximum. La dose injectée doit permettre une stabilisation de la glycémie. Une fois les besoins insuliniques de base évalués, il est nécessaire d'évaluer les besoins prandiaux.

III.3.3. Déterminer les besoins prandiaux

Les besoins prandiaux correspondent à la quantité nécessaire d'insuline rapide que le patient doit s'injecter avant le repas.

Pour chaque patient, le médecin détermine une dose d'insuline pour 10 g de glucides. La glycémie est mesurée en préprandiale et 4h après le repas. L'insuline prandiale a pour objectif d'obtenir en postprandial une glycémie inférieure à 1.40 g/L. Si ce n'est pas le cas, l'algorithme X unités pour 10 g de glucides doit être corrigé. Plusieurs essais sont souvent nécessaires afin de trouver les doses prandiales les mieux adaptées à chacun, d'autant plus que cette relation nombre d'unités pour 10g de glucides peut être différente au cours de la journée (petit déjeuner, déjeuner et dîner).

Afin que le patient se familiarise au mieux à calculer la quantité de glucides dans chacun de ses repas, une formation diététique s'avère plus qu'indispensable. C'est une des clés de réussite de l'IF.

III.3.4. Détermination du correctif thérapeutique

Pour cela, il faut évaluer l'effet d'une unité d'analogue rapide sur la glycémie. Pour cela, on injecte 2 ou 3 unités d'insuline lorsque le patient a une glycémie stable depuis 1 ou 2 heures aux environs de 2g/L. Quatre heures après on mesure la glycémie du patient, cela permet d'évaluer l'efficacité des unités injectées. En général, une unité d'analogue rapide abaisse la glycémie de 0.30 à 0.40g/L.

III.3.5. Exemple de calcul de la dose d'insuline en fonction de la composition du repas

Prenons l'exemple d'un patient dont l'algorithme pour ses besoins prandiaux est de 1 unité pour 10g de glucides.

	Poids (g)	Quantité de glucides (g)	Nombre d'unités nécessaires
Carottes râpées	100	10	1
Viande			
Purée	200	30	3
Salade verte			
Pain	80	40	4
Yaourt 0% aux fruits	1 yaourt	10	1
Banane épluchée	100	20	2
Total		100	11

Tableau 3: Calcul de la dose d'insuline en fonction de la composition d'un repas

Pour ce patient, la dose d'insuline rapide à injecter pour ce repas sera de 11 unités.

III.4. Education thérapeutique

L'éducation thérapeutique est indispensable pour le patient diabétique. Elle a pour but d'améliorer l'état de santé des malades en les aidants à acquérir des compétences de gestion de la maladie et du traitement, mais aussi d'aborder l'aspect psychosocial.

Selon l'OMS, voici les 4 points importants de l'éducation thérapeutique (ETP) :

- « L'ETP du patient a pour finalité de former le malade pour qu'il puisse acquérir un savoir-faire adéquat, afin d'arriver à un équilibre entre sa vie et le contrôle optimal de la maladie
- L'ETP est un processus continu qui fait partie intégrante des soins médicaux
- L'ETP du patient comprend la sensibilisation, l'information, l'apprentissage, le support psychosocial, tous liés à la maladie et au traitement
- La formation doit aussi permettre au malade et à sa famille de mieux collaborer avec les soignants ».

Le patient est entouré d'une équipe soignante à son écoute et par d'autres patients diabétiques, ce qui fait de ces séances d'éducation thérapeutique des moments d'échanges et de partage indispensables à tout diabétique.

Parmi les thèmes abordés lors de ces séances on peut citer : auto enquête alimentaire, repas tests avec des quantités variables de glucides, repas libres avec la notion d'index glycémique, activité physique...

La diététique est un des piliers de l'éducation thérapeutique du diabétique. Le patient apprendra notamment à calculer la quantité de glucides dans un repas et donc à adapter sa dose d'insuline en fonction.

IV. PERSPECTIVES DE TRAITEMENT ET PREVENTION

Les thérapeutiques actuelles essaient de reproduire au mieux la sécrétion physiologique d'insuline, mais les complications liées à l'hyperglycémie chronique demeurent présentes. De plus, les thérapeutiques actuelles demandent de la part du patient un réel engagement tant au niveau du temps qu'au niveau des connaissances de la maladie. C'est pourquoi de nouveaux traitements pour le DT1 sont à l'étude (en phase 1 et 2) et pour certains ont déjà été testés chez des patients. Les laboratoires de recherche essaient donc de mettre au point des techniques permettant d'administrer de l'insuline au patient de la manière la plus physiologique possible. Ces nouvelles techniques signeraient, pour la plupart des patients, la fin des injections d'insuline, fardeau de la maladie. Comme nous le verrons ensuite, des axes de recherches au niveau de la prévention du diabète sont également en cours.

IV.1. Greffe de pancréas

IV.1.1. Historique et principe

La greffe de pancréas fut l'une des premières alternatives aux injections d'insuline pour les patients diabétiques. En effet, la première greffe eu lieu aux Etats-Unis par Lillhei et Kelly en 1966 [21].

A partir de cette première expérience, la greffe de pancréas s'est développée et en 2004 on comptait plus de 23000 greffes réalisées dans le monde (source IPTR (International Pancreas Transplant Registry) [17]).

Le pancréas, une fois prélevé chez le donneur, est implanté dans la fosse iliaque droite du receveur. Afin de limiter le risque de rejet, un traitement immunosuppresseur devra être pris à vie par le patient, facteur limitant principal de la greffe étant donné les effets secondaires de ces médicaments. Ce traitement est en général composé des molécules suivantes : de la ciclosporine (Neoral®), du tacrolimus (Prograf®), du mycophénolate mofétil (Cellcept®), du sirolimus (Rapamune®) et des corticoïdes [89].

IV.1.2. A qui s'adresse la greffe de pancréas ?

Etant donné le manque de donneurs d'organes, la greffe de pancréas s'adresse à une minorité de patients. Le tableau suivant résume les critères de sélection des receveurs.

L'atteinte microvasculaire secondaire à la maladie pouvant créer une insuffisance rénale (clairance à la créatinine inférieure à 90 mL/min/1,73m²), la greffe de pancréas sera alors privilégiée lors de la greffe rénale. La principale indication de cette opération sera donc la greffe simultanée rein / pancréas.

En France, d'après l'agence de biomédecine, la durée médiane d'attente dans ce cas était de 9,8 mois pour les patients inscrits sur liste d'attente entre 2008 et 2011.

CRITERES D'INCLUSION DU RECEVEUR	
Age	< 50 ans
Atteinte cardio-respiratoire avancée	Non
Macro-angiopathie ilio-fémorale ou mésentérique sévère	Non
Besoins en insuline quotidien	Pas de limite
Poids corporel	Pas de limite
Indice de masse corporelle	Pas de limite

Tableau 4: Critères d'inclusion des receveurs pour la greffe de pancréas (d'après Baertschiger *et al*, 2006)

IV.1.3. Sélection des donneurs

Les pancréas sont prélevés chez des donneurs en état de mort encéphalique. En France en 2011, 102 pancréas ont été prélevés en vue d'une greffe d'organe et 95 en vue d'une transplantation d'îlots de Langerhans [59]. Les critères d'inclusion des donneurs de pancréas sont résumés dans le tableau suivant :

CRITERES D'INCLUSION DU DONNEUR	
Age	5 à 50 ans
Antécédent d'éthylisme, de pancréatite chronique, de diabète	Aucune
Indice de Masse Corporelle	< 30
Arrêt cardiaque prolongé ou hypotension prolongée (> à 30 min)	Non
Durée d'hospitalisation en soins intensifs	< 7 jours
Concentrations lipase et amylase sériques	< 2 fois la norme supérieure
Temps d'ischémie froide maximal	20 heures

Tableau 5: Critères d'inclusion des donneurs pour la greffe de pancréas (d'après Baertschiger *et al*, 2006)

IV.1.4. Activité de greffe pancréatique et résultats

L'activité de greffe pancréatique en France n'est pas en constante augmentation au fil des années, mais reste relativement constante. Le graphique suivant montre bien que la première indication à la greffe de pancréas reste la greffe combinée rein / pancréas (91% des greffes de pancréas en 2011).

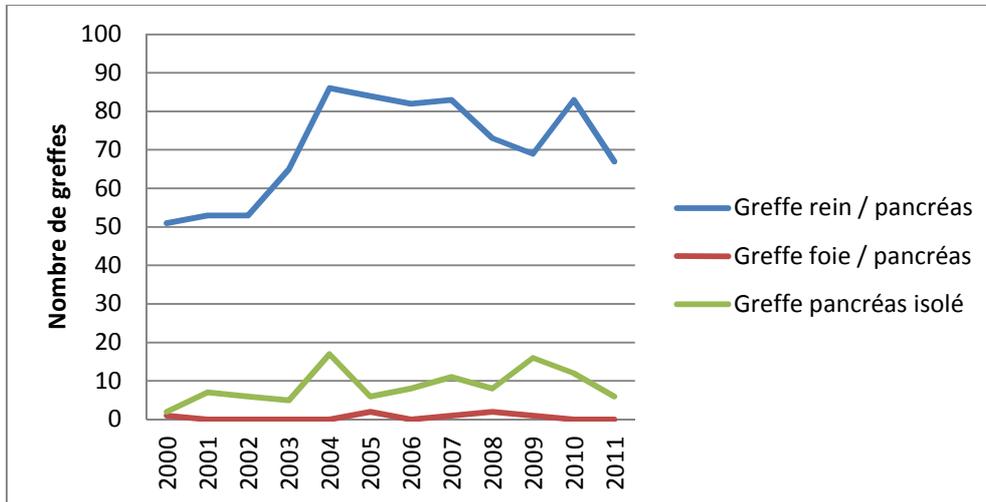


Figure 49: Evolution de l'activité de greffe pancréatique depuis 2000 (d'après www.agence-biomedecine.fr)

L'une des raisons pour lesquelles la greffe combinée rein / pancréas reste l'indication privilégiée est la survie du greffon.

En effet, la survie du greffon pancréatique dans les greffes combinées rein / pancréas est supérieure à celle obtenue lors de la greffe pancréatique seule. La survie à 1 mois est de 86,90% pour les greffes combinées versus 80,30% pour les greffes pancréatiques seules. A 5 ans la différence est plus nette, on note 70,50% de survie du greffon pancréatique lors d'une greffe combinée contre 56,20% pour les greffes pancréatiques seules.

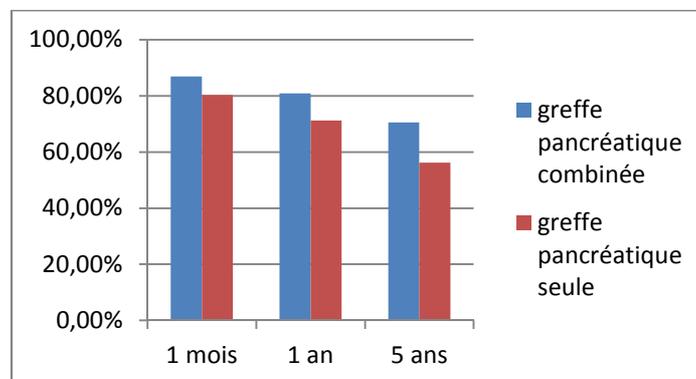


Figure 50: Survie du greffon pancréatique selon le type de greffe (d'après www.agence-biomedecine.fr)

IV.1.5. Complications et effets secondaires

La complication post opératoire la plus fréquente, hormis le risque de rejet, est la thrombose précoce du pancréas (10% des cas). De plus, dans 20% des cas aura lieu une réintervention due à des complications comme par exemple des hémorragies, des abcès, des fistules digestives, des occlusions ou encore des pancréatites [89].

Concernant le traitement immunosuppresseur, le pharmacien sera un allié du patient. En effet, son rôle sera primordial dans l'éducation thérapeutique du patient, notamment dans la mise en garde des nombreuses contre-indications et interactions des traitements avec les autres médicaments. De plus, il devra lui donner des conseils d'hygiène de vie, comme par exemple éviter l'exposition solaire sans protection élevée (risques de cancers cutanés favorisés par les traitements immunosuppresseurs) et avoir une activité physique régulière.

IV.2. La thérapie cellulaire : la transplantation d'îlots de Langerhans

IV.2.1. Principe

Le DT1 étant caractérisé par la destruction des cellules β des îlots de Langerhans, l'idée de transplanter chez ces diabétiques des îlots de Langerhans a donc rapidement été envisagée dans les laboratoires de recherche. Cette technique serait alors une alternative à la greffe de pancréas pour les patients présentant un DT1 instable. En effet, l'avantage de la transplantation d'îlots par rapport à la greffe de pancréas est que cette opération se fait sous anesthésie locale et que le patient peut en général rentrer à son domicile dans les 24-48 heures. De plus, comme nous allons le voir, les critères de sélection des donneurs et des receveurs sont différents.

Les objectifs sont l'obtention d'une normoglycémie, la diminution des complications (rétinopathies, néphropathies et neuropathies) et bien sûr une amélioration de la qualité de vie.

Le principe est donc d'injecter des îlots de Langerhans dans la veine porte sous anesthésie locale.

IV.2.2. Historique

Les premiers essais de transplantation autogène d'îlots chez l'homme ont été effectués par David Sutherland en 1974. Puis en 1977, la première transplantation allogène d'îlots eu lieu. Néanmoins, les patients restaient insulino-dépendants.

C'est en 1980, à Zurich, que la première transplantation d'îlots a permis au patient d'être insulino-indépendant pendant les dix mois suivant l'intervention [26]. Ce fut donc une première mondiale.

Ce n'est que dans les années 2000, après la mise au point du protocole d'Edmonton, que la transplantation d'îlots connaît un véritable essor [38]. Ce nouveau protocole est caractérisé par deux éléments : la répétition à 2 ou 3 reprises de la greffe d'îlots chez le receveur associé à une immunosuppression sans corticoïdes. Une étude menée en 2004 sur 65 diabétiques ayant reçu une greffe d'îlots avec le protocole d'Edmonton a montré une insulino-indépendance pour ces patients pendant une durée médiane de 15 mois [39].

IV.2.3. A qui s'adresse la transplantation

Tout comme pour la greffe de pancréas, les limites majeures à la transplantation d'îlots sont le manque de donneurs et la prise d'immunosuppresseurs par le patient receveur. Les cas de transplantation d'îlots sont donc à l'heure actuelle encore minoritaires. La transplantation d'îlots s'adresse en particulier à trois catégories de diabétiques âgés de 18 à 65 ans et ayant une des caractéristiques suivantes :

- Patient ayant déjà été greffé d'un rein et dont l'équilibre glycémique est difficile à atteindre ou dont les complications progressent
- Patient en insuffisance rénale terminale présentant des complications macrovasculaires
- Patient souffrant d'un diabète très instable avec des hypoglycémies très fréquentes, parfois non ressenties par le patient et mettant en jeu sa qualité de vie. Il s'agit de la principale indication à la transplantation d'îlots.

De plus, il faut que tous les traitements par insulinothérapie aient été mis en échec et que la concentration en peptide C soit indétectable.

Toutefois, il existe des critères supplémentaires d'inclusion du receveur, qui sont résumés dans le tableau suivant :

CRITERES D'INCLUSION DU RECEVEUR	HOMME	FEMME
Indice de Masse Corporelle	< 26	
Poids	< 75 kg	< 70 kg
Besoins en insuline quotidiens	< 0.70 UI/kg/jour < 50 UI/jour	
HbA1c	< 12%	
Taux en créatinine	< 1,5 mg/L	
Clairance en créatinine	> 80 mL/min/1,73m ² de surface corporelle	
Albuminurie	< 300 mg/24h	

Tableau 6: Autres critères d'inclusion du receveur d'îlots (d'après Baertschiger *et al*, 2006 et Langlois, 2008)

IV.2.4. Sélection des donneurs

Tout comme pour les receveurs, il existe des critères de sélection des donneurs d'îlots. Tout d'abord les donneurs doivent être en état de mort cérébrale et être âgés de 18 à 70 ans. Hormis les critères classiques d'exclusion, les critères d'inclusion sont représentés dans le tableau suivant :

CRITERES D'INCLUSION DU DONNEUR	
Antécédent d'éthylisme, de pancréatite chronique, de diabète	Aucun
Glycémie	< 3g/L (soit < 16,7 mmol/L)
Indice de masse corporelle	> 20
Arrêt cardiaque prolongé ou hypotension prolongée (> à 30 min)	Non
Durée d'hospitalisation en soins intensifs	< 5 jours
Concentrations lipases et amylases sériques	< 2 fois la norme supérieure
Temps d'ischémie froide du pancréas	< 8 heures

Tableau 7: Critères d'inclusion du donneur (d'après Baertschiger *et al*, 2006)

IV.2.5. Technique

Un pancréas sain est prélevé chez un donneur en état de mort encéphalique. Le pancréas est alors acheminé vers un centre spécialisé où les îlots doivent être isolés le plus rapidement possible après le prélèvement.

L'isolement des îlots se fait en plusieurs étapes. Tout d'abord il y a une dissection du pancréas : le gras environnant est retiré, de même que les vaisseaux sanguins et morceaux de rate et de duodénum qui ont été prélevés en même temps que le pancréas. Puis le canal de Wirsung est cathétérisé, c'est par celui-ci que sera introduite l'enzyme de digestion.

Le pancréas est alors placé dans une chambre de digestion à 37°C, appelée chambre de Ricordi. L'enzyme utilisée est une collagénase. L'état de digestion du pancréas est vérifié par de fréquents prélèvements. Lorsque les îlots ont été libérés du tissu exocrine, la collagénase est diluée et la température abaissée à 4°C.

Puis les îlots sont purifiés à l'aide d'une centrifugation en gradient de densité et d'un système de séparation cellulaire. Ces deux premières étapes durent en général 6 à 9 heures et environ 50% des îlots sont perdus. C'est pourquoi il faut en général au moins deux donneurs pour un receveur.

Les îlots obtenus vont alors être transplantés chez le patient diabétique, sous anesthésie locale, par injection dans la veine porte. Les îlots vont alors s'implanter dans les capillaires du foie où ils produiront de l'insuline.

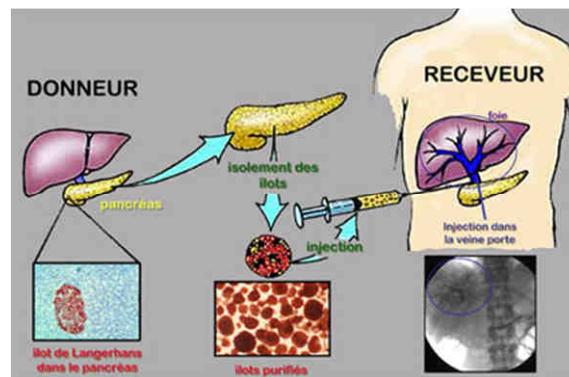


Figure 51: Etapes de la greffe d'îlots (univ-lille.fr)

Le receveur doit recevoir un traitement immunosuppresseur pour deux raisons. Tout d'abord afin de prévenir le rejet immunologique mais aussi pour prévenir une éventuelle récurrence de la réaction auto-immune vers ces nouveaux îlots. A l'heure actuelle, le traitement est le suivant : induction de l'immunosuppression par des anticorps anti-récepteurs de l'interleukine-2 (IL-2) avec le daclizumab et maintien de l'immunosuppression par le tacrolimus et le sirolimus.

IV.2.6. Essais cliniques / résultats

Depuis le protocole Edmonton, de nombreux essais de transplantation d'îlots ont eu lieu. La dernière étude, menée par le Pr Pattou, dont les résultats ont été publiés en 2009 [48]. Cette étude de phase 2, qui a duré cinq ans, a été effectuée sur 14 patients diabétiques (7 hommes et 7 femmes) âgés en moyenne de 42 ans et ayant un diabète sévère. Sur une période de 3 mois, ces patients ont reçus 2 à 3 injections d'îlots. Pour la majorité des patients, la transplantation d'îlots leur a permis d'obtenir un équilibre glycémique satisfaisant sans injection d'insuline.

Sur ces 14 patients, 8 d'entre eux sont totalement insulino-indépendants, ils ont un équilibre glycémique satisfaisant sans injection d'insuline (HbA1c inférieure à 6,5%). Concernant les 6 autres patients de l'étude : 3 d'entre eux gardent des îlots greffés fonctionnels mais doivent tout de même se faire quelques injections d'insuline afin de garder un équilibre glycémique satisfaisant. Les 3 autres patients ont perdu leur greffon et sont donc dans la même situation qu'avant la transplantation.

IV.2.7. Facteurs limitants et risques

On distingue principalement quatre catégories de facteurs limitants à la transplantation d'îlots :

- Le nombre de donneur : il faut deux à trois donneurs pour fournir suffisamment d'îlots nécessaires à un seul receveur. En effet, le groupe d'Edmonton a bien montré qu'il fallait un nombre minimal de 9000 îlots-équivalents par kg afin d'obtenir une insulino-indépendance, soit en moyenne 2 à 3 injections par patients [38].

De plus, la réussite de la greffe dépend de la qualité des îlots du donneur.

- Le risque de rejet et les risques liés au traitement immunosuppresseur : des toxicités propres aux molécules utilisées s'ajoutent aux risques infectieux et oncologiques. En effet, le sirolimus potentialise la néphrotoxicité du tacrolimus. De plus, le sirolimus présente également comme effets secondaires une aphtose buccale ainsi qu'une hyperlipidémie. Une étude bénéfice/risque doit donc être menée pour chaque patient avant toute intervention.

- Risques liés à la voie d'administration : dans 10% des cas on note une hémorragie hépatique et une thrombose portale dans 4% des cas.

- Enfin, on note dans les jours suivants l'intervention, une déperdition de plus de la moitié des îlots greffés [25]. Les causes de cette déperdition ne sont à l'heure actuelle pas encore élucidées. Cependant, une des causes pourrait être un déficit de revascularisation des îlots après la greffe, entraînant un manque d'oxygène et de nutriments et par conséquent une hypoxie [25]. Des recherches sont donc en cours afin de trouver des moyens d'optimiser cette revascularisation.

IV.2.8. Amélioration de la technique

Afin d'augmenter la masse d'îlots, plusieurs étapes de la préparation des îlots sont en cours d'amélioration.

En effet, de nouvelles techniques de séparation des îlots sont étudiées, notamment pour l'étape de digestion du pancréas qui est une étape cruciale pour obtenir un bon rendement. De nouveaux sites d'injection sont également à l'étude, comme par exemple le muscle de l'avant-bras, cela limiterait le risque hémorragique [35].

Enfin, la recherche de nouveaux traitements immunosuppresseurs est envisagée. L'immunosuppression est indispensable à la transplantation d'îlots, mais elle limite aussi, de par ses effets secondaires, ses indications.

Un autre axe de recherche concerne le projet MAILPAN qui consiste à protéger les cellules β dans des microcapsules semi-perméables. Cette microcapsule perméable au passage des nutriments et à la libération d'insuline, constitue une barrière contre le passage des anticorps. Grâce à cette immunoisolation, les cellules β sont ainsi à l'abri du phénomène de rejet mais aussi à l'abri du risque de récurrence du processus auto-immun à l'origine du DT1. Des essais chez l'homme ont déjà été effectués. Parmi les plus récents, on retrouve ceux du Dr Calafiore en 2006. Il montre qu'après transplantation d'îlots microencapsulés chez deux patients diabétiques ceux-ci ont un meilleur contrôle glycémique avec seulement 1/3 de la dose d'insuline antérieure, même si ce traitement n'a pas permis d'obtenir une insulino-indépendance [4].

Cette avancée technologique qui mérite d'être développée pourrait permettre une transplantation d'îlots avec réduction ou absence de traitement immunosuppresseur. Ainsi, le nombre de sujets pouvant bénéficier de cette intervention serait élargi.

Etant donné le manque d'allogreffe, les xéno greffes ont également été envisagées. Le porc est le candidat le plus approprié car son insuline ne diffère que d'un seul acide aminé par rapport à l'insuline humaine. Cependant, il subsiste un problème de réponse immunitaire et donc un risque de rejet mais aussi un risque de zoonose : transfert de virus de l'homme à l'animal qui n'a pas encore été résolu mais qui pourrait être envisagé grâce à la microencapsulation.

IV.3. Pancréas artificiel

IV.3.1. Principes

La prise en charge du diabète s'est considérablement améliorée ces dernières années mais les variations glycémiques imprévisibles restent présentes chez de nombreux patients. En effet, l'adaptation des doses d'insuline n'est fondée que sur des estimations. C'est pourquoi le projet de pancréas artificiel a vu le jour. On parle de pancréas artificiel mais il serait plus juste de parler de « cellules β artificielles » étant donné que chez le diabétique de type 1 ce n'est pas tout le pancréas qui est déficient mais uniquement les cellules β .

Le projet de pancréas artificiel (PA) serait une alternative à la transplantation d'îlots de Langerhans. Le PA permettrait une administration d'insuline automatisée qui serait contrôlée par la glycémie du patient. On parle d'insulinothérapie en boucle fermée.

IV.3.2. Les trois éléments-clés du pancréas artificiel

Il existe trois éléments du PA qui sont déterminants dans son fonctionnement : un détecteur de glucose, un système d'administration d'insuline et un dispositif de contrôle qui relie les deux et permet d'ajuster la quantité d'insuline en fonction de la glycémie (figure 52).

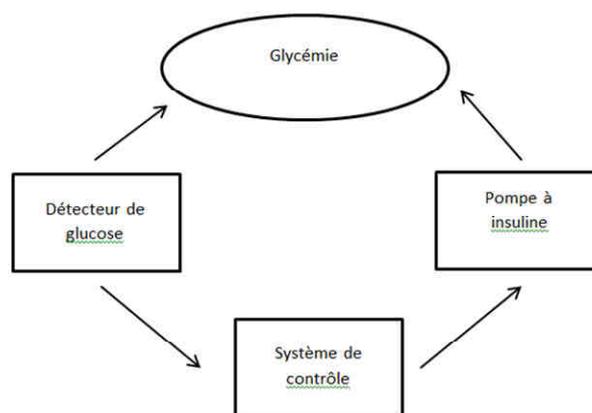


Figure 52: Principe de la boucle fermée dans le pancréas artificiel

IV.3.2.1. Le détecteur de glucose

Son but est de délivrer un signal étalonné sur la glycémie, cela afin d'ajuster en permanence la quantité d'insuline délivrée, comme le ferait le pancréas.

Ce dispositif doit être précis, c'est l'exigence indispensable pour que le détecteur soit utilisé dans un PA. Cela implique une précision dans la mesure de la glycémie, mais aussi une linéarité entre l'intensité du signal et la glycémie et enfin une forte sensibilité au glucose. De plus, la mesure doit se faire en temps réel.

Les détecteurs de glucose sont des détecteurs enzymatiques, qui utilisent la glucose oxydase afin de transformer la valeur de la concentration de glucose en courant électrique. En effet, cette enzyme va catalyser l'oxydation du glucose décrite ci-dessous. Le milieu de réaction étant soumis à un courant électrique, le peroxyde d'hydrogène formé va alors se dissocier en 2 protons, de l'oxygène et 2 électrons à l'anode. Le signal électrique produit sera donc proportionnel à la concentration de glucose interstitiel mesurée.

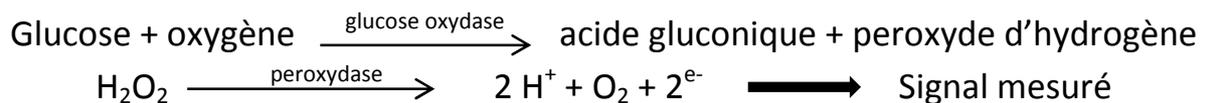


Figure 53: Réaction d'oxydation du glucose

On peut distinguer deux grands types de détecteurs de glucose : les détecteurs sous-cutanés et les détecteurs invasifs ou implantés.

Les détecteurs sous-cutanés sont constitués d'une électrode ayant un aspect d'aiguille transcutanée qui mesure la concentration de glucose dans le liquide interstitiel sous-cutané. Ce système a l'avantage d'être peu invasif et simple à mettre en place. Parmi ces détecteurs on peut citer le système Continuous Glucose Monitoring System® (CGMS®) développé par le laboratoire Minimed-Medtronic® et le Freestyle Navigator® développé par le laboratoire Abbott®.

Cependant, ce système de mesure présente des limites, en effet la concentration de glucose interstitiel varie comme la glycémie mais de manière non strictement parallèle. Les variations glycémiques ne peuvent donc pas toujours être correctement évaluées et il peut donc se poser un problème de fiabilité pour insérer ce type de détecteur dans un PA [22]. De plus, ce type de détecteur doit être changé tous les 2-3 jours pour rester fiable malgré les recalibrations pluriquotidiennes au moyen d'un lecteur de glycémie capillaire.

Afin de palier à ce manque d'exactitude entre la glycémie et la concentration de glucose interstitiel, un autre type de détecteur de glucose a été mis au point. Il s'agit des détecteurs intraveineux implantables, et en particulier le Long-term Glucose Sensor® (LTGS®) de MiniMed-Medtronic. Le détecteur est mis en place dans la veine cave supérieure et est relié à une pompe à insuline.

Ces deux types de détecteurs ont été testés en tant que composant d'un prototype de PA.

Les limites des détecteurs de glucose sont de deux ordres : des problèmes de biocompatibilité au long cours et les réactions de l'organisme dans l'environnement immédiat du détecteur, entraînant des problèmes de sensibilité au glucose.

IV.3.2.2. Le système d'administration de l'insuline

Il doit permettre une administration d'insuline continue et fiable. Il existe trois voies d'administration possible : la voie sous-cutanée, la voie intraveineuse et la voie intrapéritonéale (IP). La voie intraveineuse n'est à l'heure actuelle plus d'actualité pour des raisons de tolérance limitée mais aussi de risque de thrombose.

L'administration d'insuline par voie sous-cutanée reste la plus aléatoire des trois. En effet, de nombreux facteurs influencent la vitesse d'absorption d'insuline par le tissu sous-cutané : le débit de perfusion, le site d'administration, la profondeur de l'injection ainsi que la pratique d'une activité physique [54]. De plus, il existe une certaine latence lors de la modification du débit de perfusion.

On peut donc craindre que les ajustements précis de la perfusion d'insuline selon la glycémie que requiert le PA ne soient pas suivis des modifications attendues.

C'est pourquoi on s'est intéressé à la voie IP. Les pompes implantables ayant satisfait aux critères de sécurité, de fiabilité et d'efficacité indispensables pour envisager l'utilisation de ces pompes dans le PA. Il faut malgré tout rester vigilant car des incidents de sous-délivrance d'insuline ont été décrits lors des essais cliniques [36].

IV.3.2.3. Le contrôle de l'administration d'insuline

L'enjeu final est de coupler le détecteur de glucose à la pompe à insuline, cela grâce à un algorithme informatique contenu actuellement dans un Smartphone. Le Smartphone est relié par Bluetooth à la pompe et au détecteur de glucose.

La délivrance d'insuline doit être déterminée en fonction de la glycémie mesurée en temps réel par le détecteur mais aussi selon son taux de variation durant l'intervalle de temps précédent la délivrance. En effet, il faut pouvoir anticiper les besoins et ne pas aggraver une tendance à l'hypoglycémie ou l'hyperglycémie. Il faut donc déterminer un algorithme d'adaptation de la dose d'insuline à délivrer selon la glycémie mais cet algorithme sera aussi modulé selon les patients car chaque individu réagit différemment à une administration d'une quantité donnée d'insuline.

Le récepteur et émetteur externe constitué par le smartphone reçoit le signal émis par le détecteur de glucose, l'analyse et transmet alors à la pompe la quantité d'insuline à délivrer. Un des prototypes de PA actuellement à l'étude est le système Long-Term Sensor System® (LTSS®) qui permet de relier une pompe à insuline implantée au détecteur de glucose LTGS®.

IV.3.3. A qui s'adresse le pancréas artificiel

Le pancréas artificiel pourrait dans le futur s'adresser à tous les patients diabétiques de type 1. Un des gros avantages du PA est qu'il ne nécessite pas de traitement immunosuppresseur.

IV.3.4. Essais cliniques / résultats

Plusieurs études de PA ont été effectuées.

Tout d'abord celle réalisée le 25 et 26 octobre 2011 à Montpellier par l'équipe d'endocrinologie du CHU coordonnée par le Pr Renard. Il s'agit d'une première mondiale, où l'on a suivi en dehors du milieu hospitalier un homme diabétique âgé de 52 ans, équipé de PA, pendant 18 heures. En pratique, il a dîné, passé une nuit à l'hôtel et une matinée en dehors du CHU. Pour cette étude, les praticiens ont utilisé la pompe Omnipod® et le détecteur de glucose du laboratoire Dexcom®.

En parallèle, la même étude a été menée en Italie chez une femme diabétique de 38 ans.

Les résultats sont les suivants : aucun épisode hypoglycémique n'a été recensé (principal effet secondaire redouté). Aucun corps cétoniques n'a été retrouvé à la suite de l'étude, signe qu'il n'y a pas eu non plus d'hyperglycémie majeure [6].

Il faut tout de même noter que dans cette étude les patients devaient signifier à l'algorithme, via leur téléphone, qu'un repas allait être pris. Cela pour que le logiciel s'adapte le mieux possible à l'augmentation de glycémie qui allait suivre.

Cette étude a ensuite été renouvelée avec six autres patients et a connu le même succès.

C'est en juin 2012, après accord de la Food Drug Administration (FDA) qu'une première étude a été effectuée aux Etats-Unis. Le système HHM® (Hypoglycemia Hyperglycemia Minimizer®) produit par la société Animas a été testé chez 13 patients diabétiques. Les résultats ont été concluants, l'appareil s'est avéré capable de prévoir les augmentations et diminution de la glycémie et par conséquent d'ajuster les doses d'insuline nécessaires [49]. Les essais cliniques vont donc se poursuivre.

Ces études présentent des résultats encourageants pour les années à venir. Les essais en ambulatoire vont être poursuivis, en augmentant le temps de port du PA dans la vie courante de quelques jours à quelques semaines, l'objectif étant plusieurs années.

IV.4. Les cellules souches

Les greffes d'îlots ou de pancréas nécessitent la prise de traitement immunosuppresseur. Les chercheurs se sont donc également orientés vers un traitement qui ne nécessiterait pas la prise de ces médicaments : la thérapie par les cellules souches. Le but est de faire exprimer le gène de l'insuline dans des cellules humaines dont ce n'est pas la fonction initiale.

IV.4.1. Définition d'une cellule souche

Le corps humain est constitué de plusieurs dizaines voire centaines de milliards de cellules, parmi lesquelles on distingue les cellules matures (différenciées) et les cellules souches (CS) qui elles sont indifférenciées. Ces dernières peuvent se renouveler indéfiniment et par différenciation cellulaire elles sont à l'origine des différents types cellulaires retrouvés dans le corps humain. On distingue trois types de cellules souches : les CS des tissus adultes, les CS fœtales et les CS embryonnaires (CSE).

Intéressons-nous aux deux sources de CS qui pourraient être utilisés dans le traitement du DT1 : les SCE et les SCA.

Les CSE sont retrouvées dans l'embryon, le fœtus et le sang de cordon, elles sont pluripotentes, c'est-à-dire qu'elles peuvent se différencier en tout type cellulaire de l'organisme.

Certaines cellules souches adultes (CSA) sont dites multipotentes, c'est-à-dire qu'elles peuvent se différencier en différents tissus mais dans une direction donnée, elles sont déjà déterminées. Leur capacité de renouvellement et de différenciation est moindre par rapport aux CSE. D'autres CSA sont unipotentes, c'est-à-dire qu'elles ne produisent qu'un seul type cellulaire [81].

Parmi les CSA sont présentes les CS hématopoïétiques, qui nous le verront, sont utilisés dans les protocoles de recherche sur le traitement du DT1.

Etant donné les problèmes d'éthique posés par le travail sur les CSE, les travaux de recherche en France se sont actuellement surtout concentrés sur les CSA. En effet l'agence de biomédecine, en application de la loi de bioéthique de 2004, interdit toute recherche sur l'embryon humain et les CSE. Cependant, à des visées de recherche et de progrès thérapeutique, l'agence de biomédecine délivre certaines dérogations pour des protocoles de recherche. De 2004 à 2008, 38 autorisations pour des protocoles de recherche sur les CSE ont été délivrées.

IV.4.2. Résultats des études

IV.4.2.1. Transplantation de cellules souches hématopoïétiques (CSH) autologues

En avril 2007, l'équipe du Dr Voltarelli publie les résultats de son étude [52]. Celle-ci a consisté à transplanter des CSH autologues à des patients diabétiques de type 1.

Il s'agit d'une étude de phase 1 et 2 réalisée sur 15 patients diabétiques de type 1, âgés de 12 à 35 ans, récemment diagnostiqués (moins de 6 semaines se sont écoulées depuis le diagnostic de DT1) et sans épisode acidocétosique. Cette étude a été réalisée de novembre 2003 à juillet 2006.

Les patients ont reçu un traitement à base de cyclophosphamide à forte dose ($2\text{g}/\text{m}^2$) et un facteur de croissance hématopoïétique (G-CSF : granulocyte colony-stimulating factor) ($10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$) afin de mobiliser les cellules souches. Les CSH autologues sont alors prélevées par cytophérèse.

Puis le patient reçoit un traitement immunosuppresseur à base de cyclophosphamide à faible dose ($50\text{mg}/\text{kg}/\text{jour}$) et de globuline anti thymocyte (ATG) durant 5 jours. Puis les CSH purifiées sont réinjectées par voie veineuse chez le patient. Un traitement par un facteur de croissance hématopoïétique par voie sous-cutanée sera instauré 5 jours après l'injection, et ce jusqu'à ce qu'on obtienne plus de 1000 neutrophiles par microlitre de sang.

Au cours de ce protocole, 14 patients ont pu arrêter pendant une période plus ou moins longue (médiane de 18.8 mois) les injections d'insuline après la greffe de CSH. De plus, pour 13 patients, les taux d'HbA1C se sont maintenus à un niveau inférieur à 7%. Les niveaux de peptide C ont augmentés, ce qui montre bien une sécrétion d'insuline par les cellules β des îlots de Langerhans.

Ces résultats encourageants ont été suivis d'une deuxième étude pour s'assurer de la reproductibilité des résultats.

En avril 2009 sont publiés les travaux de Couri *et al.* Leur étude a consisté à reprendre le même protocole que celui de Voltarelli *et al* sur 8 nouveaux patients [7]. De plus, ils ont continué à suivre les 15 patients de l'étude précédente. L'étude pour ces 15 patients s'est donc déroulée au final de novembre 2003 à avril 2008.

Le même protocole de traitement et d'injection que Voltarelli *et al* a été utilisé.

Les résultats sont les suivants : 20 patients (14 de l'étude précédente et 6 de cette étude) ont pu se passer d'injections d'insuline après la greffe de CSH durant une durée médiane de 17.7 mois. La durée la plus longue d'insulino-indépendance relevée est de 47 mois.

Pour les patients qui n'étaient plus redevables d'injections d'insuline, les prises de sang ont montré une augmentation du taux de peptide C jusqu'à 24 mois après la transplantation, ce qui est le signe d'une augmentation de la sécrétion d'insuline endogène (voir figure 54).

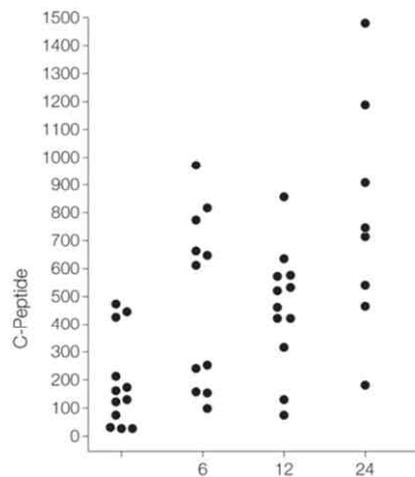


Figure 54: Concentrations du peptide C (en ng/mL) chez 12 patients après la transplantation (Couri, 2009)

Le devenir des CSH injectées n'est à l'heure actuelle pas tout à fait élucidé. Une des hypothèses est que ces cellules migreraient dans le pancréas puis s'y implanteraient avant de se différencier en cellules β fonctionnelles [55].

Une autre hypothèse serait que ces cellules se transforment en cellules endothéliales, servant ainsi de barrière protectrice pour les cellules β restantes [33][42].

D'autres essais cliniques seront nécessaires afin de confirmer ces résultats et de montrer l'efficacité de ce type de traitement dans le DT1 à long terme. Néanmoins, cette méthode a pour avantage de ne pas nécessiter de traitement immunosuppresseur à vie puisqu'il s'agit d'une greffe autologue. Le traitement par cyclophosphamide pris pendant la transplantation aura bien entendu des effets secondaires, mais ils resteront pour la plupart transitoires.

IV.4.2.2. Les cellules souches pluripotentes induites (iPS)

En juillet 2010, sont publiés les résultats des travaux de Alipio *et al.* L'étude qu'ils ont menée a consisté à greffer des cellules β produites à partir d'iPS chez des souris diabétiques [1].

Les chercheurs ont prélevé des fibroblastes de peau des souris, qu'ils ont soumis à des facteurs de transcription (Oct4 (Octamer-binding transcription factor 4), Sox2 (SRY-related HMG-box gene 2), Klf4 (Krueppel-like factor 4) et Myc (proto-oncogène) transportés par des rétrovirus) afin qu'elles se comportent comme des CSE et donc puissent se différencier en n'importe quel type cellulaire [34]. On parle alors de cellules souches induites.

Les chercheurs ont ensuite obtenu des cellules β à partir des iPS. Pour cela, un protocole en 3 étapes, adapté du protocole de Schroeder *et al.*, a été mis en place [43].

1^{ère} étape : les iPS sont lavées avec du PBS puis traitées avec de la trypsine. On obtient après quelques jours des corps embryoides.

2^{ème} étape : les corps embryoides sont cultivés dans des milieux de culture EB (milieu ES sans la cytokine LIF) pendant 9 jours. On obtient alors des cellules progénitrices multipotentes.

3^{ème} étape : les cellules obtenues à l'étape précédente se différencient en cellules β grâce à une culture dans un milieu contenant différents éléments (parmi lesquels on peut citer : DMEM/F12 (Dulbecco's Modified Eagle Medium : Nutrient Mixture F-12), progestérone, FBS (Sérum Fœtal de Bœuf), putrescine, laminine et nicotinamide).

Les auteurs ont montré que ces cellules produisaient de l'insuline en présence de glucose, comme le montre la figure 55 :

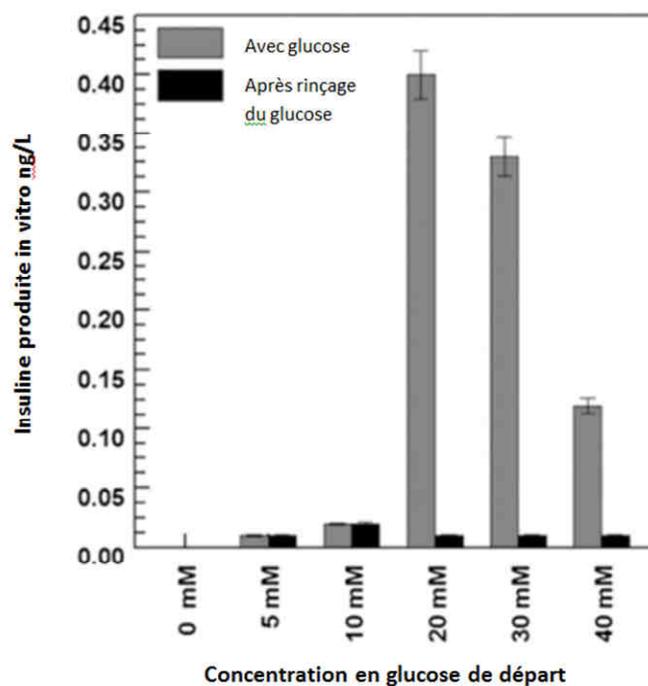


Figure 55: Production d'insuline par les cellules en fonction de la concentration en glucose (in vitro) (Alipio *et al.*, 2010)

Les chercheurs ont alors greffé ces cellules fonctionnelles chez des souris diabétiques par injection dans la veine porte. Les résultats sont représentés sur la figure 56:

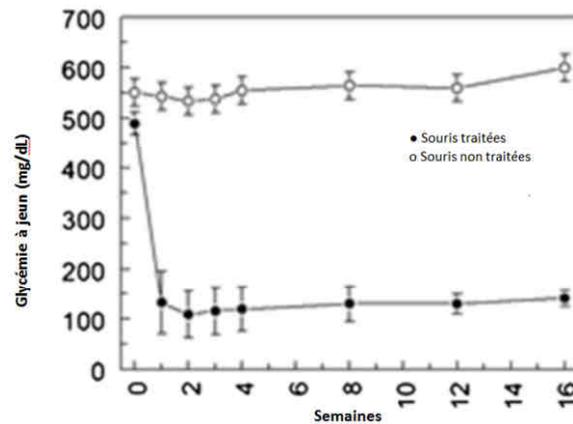


Figure 56: Evolution de la glycémie des souris à jeun après le traitement (Alipio *et al*, 2010)

Au bout de quelques jours les souris traitées voient leur glycémie diminuer et atteindre des valeurs normales.

Ces résultats sont prometteurs quant à l'avenir du traitement par les cellules souches. D'autant plus que ce traitement ne nécessiterait pas de traitements immunosuppresseurs puisqu'il s'agit de cellules autologues.

Cependant l'utilisation des iPS soulève encore beaucoup de questions, notamment par rapport au risque des rétrovirus utilisés.

IV.4.2.3. Soigner des rats diabétiques grâce aux CS du bulbe olfactif et de l'hippocampe

Plus récemment, en octobre 2011, l'équipe du Dr Kuwabara a réussi à soigner des rats diabétiques grâce aux CS.

Les chercheurs ont prélevé des cellules neurales dans le bulbe olfactif (BO) mais aussi au niveau de l'hippocampe (HP) des rats, ces zones étant accessibles par le nez (chez le rat mais aussi chez l'homme). Puis les CS de ces tissus ont été extraites, cultivées en présence de la protéine Wnt3a et d'anticorps anti IGFBP4.

La protéine Wnt3a est connue pour activer la production d'insuline. En effet, la protéine Wnt3a augmente l'expression du facteur de transcription NeuroD1 qui à son tour active l'expression du gène de l'insuline. Cette protéine est déficiente en cas de diabète chez le rat [24].

L'IGFBP4 inhibe l'action de la protéine Wnt3a, c'est pourquoi on met des anticorps anti-IGFBP4.

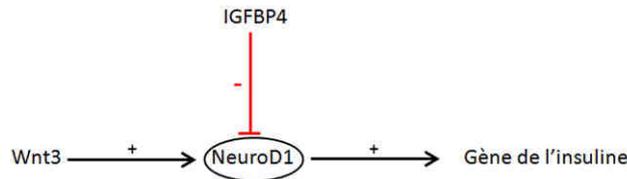


Figure 57: Relations de NeuroD1 avec la protéine Wnt3, IGFBP4 et le gène de l'insuline (d'après Machida *et al*, 2012)

Après multiplication, les CS ont été déposées sur des feuilles de collagène elle mêmes déposées sur le pancréas des rats diabétiques de type 1 et de type 2.

On distingue deux groupes : le groupe 1 dont les cellules ont été prélevées au niveau de l'hippocampe et le groupe 2 dont les cellules ont été prélevées au niveau du bulbe olfactif.

Quelques semaines après la greffe de ces CS, les rats ont retrouvé une sécrétion d'insuline et une glycémie normales pendant 19 semaines (figure 58).

Les résultats sont les mêmes dans les deux groupes.

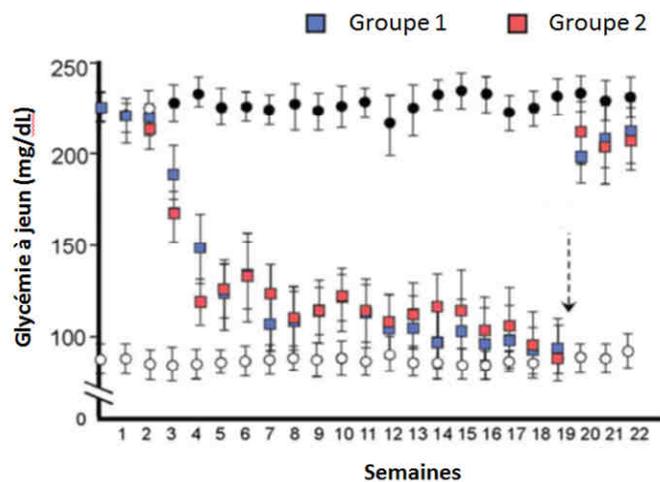


Figure 58: Glycémie chez les rats après la greffe de CS (Kuwabara *et al*, 2011)

● Contrôle : rats diabétiques non traités ○ Contrôle rats non diabétiques

Les chercheurs ont ensuite retiré les feuilles de collagène, et par conséquent les CS, afin de vérifier que seule la greffe était responsable de cette baisse de glycémie. Ce fut bien le cas car la glycémie ré-augmenta dès le retrait des CS (à la semaine 19).

Il apparaît au vu de ces résultats nécessaires de tester ce modèle avec des CS humaines.

IV.4.2.4. Réduquer les lymphocytes grâce aux cellules souches

En janvier 2012, paraissent les résultats des travaux de Zhao *et al* [53]. Ces auteurs ont tenté une approche différente de thérapie du DT1 grâce aux CS. Le DT1 est une maladie auto-immune où les cellules β sont détruites par les lymphocytes, d'où l'idée de « rééduquer » ces derniers afin qu'ils ne détruisent plus les cellules.

Le principe de cette « rééducation » est le suivant : prélever des CSE dans le sang de cordons ombilicaux et les mettre en contact avec les lymphocytes des patients diabétiques de type 1. Le sang du patient va subir une circulation extracorporelle en circuit fermé. Pour cela, la sortie et la réentrée du sang se fait par deux cathéters différents. Le sang du sujet passe par un séparateur de cellules qui va permettre de sélectionner les lymphocytes T. Le sang retourne au patient tandis que les lymphocytes vont passer dans une machine « Stem Cell Educator » (« éducateur de CS ») où sont fixées les CSE extraites des cordons ombilicaux. Les CSE (CB-SC sur le schéma suivant) présentant des antigènes spécifiques, les lymphocytes vont alors s'y fixer et être modulé avant d'être réinjectés au patient.

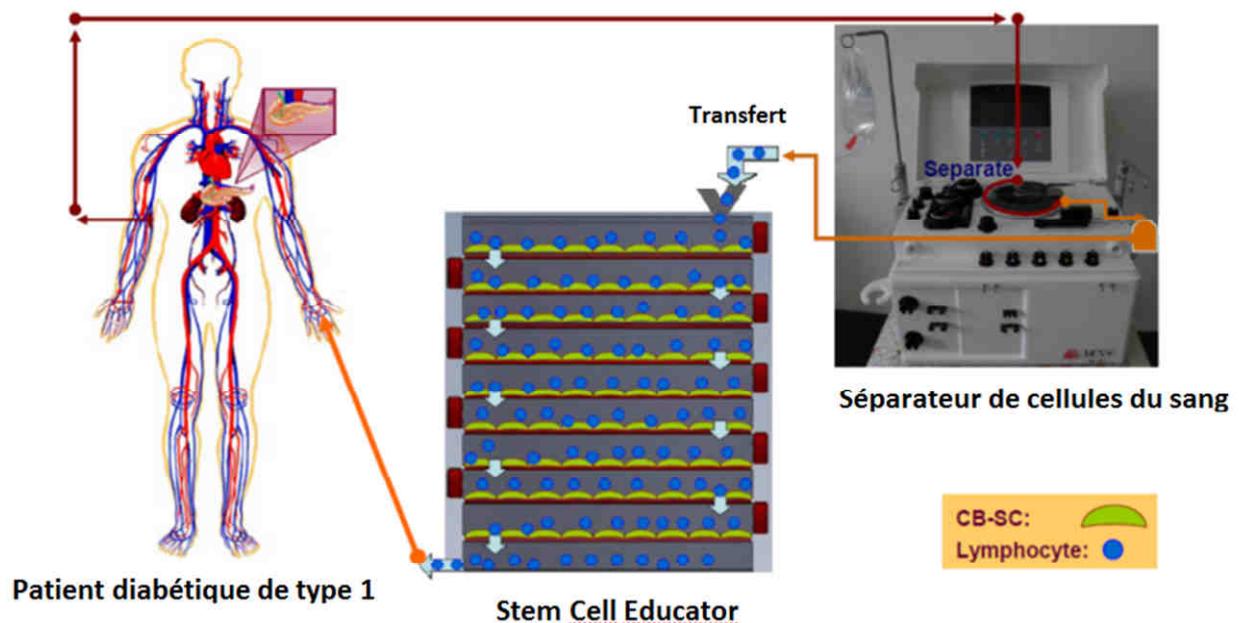


Figure 59: Vue d'ensemble du système d'éducation des lymphocytes par les CS (d'après Zao *et al*, 2012)

Cette étude clinique de phase 1 et 2 a été menée sur 15 patients diabétiques de type 1, d'âge médian 29 ans. On a relevé chez tous ces patients la présence d'auto-anticorps anti-îlots, mais pas d'auto-anticorps anti-insuline.

12 patients ont reçu le traitement, et 3 ont reçu un traitement placebo (le sang est passé sur la machine en absence de CSE fixées). Sur les 12 patients, 6 avaient une sécrétion résiduelle d'insuline (groupe A), alors que les autres n'en avaient plus (groupe B).

Les patients ont été hospitalisés durant 2 jours et sont ensuite retournés à l'hôpital pour des contrôles à 4, 12, 24 et 40 semaines post intervention.

La fonction des îlots β a été évaluée par la mesure de la concentration du peptide C. On voit bien sur la figure 60 que la concentration en peptide C a augmenté au fil des semaines après le traitement, que ce soit dans le groupe A ou B. Ce qui signifie qu'une sécrétion d'insuline réapparaît alors qu'elle était nulle avant le traitement.

Le groupe contrôle quant à lui une sécrétion qui n'augmente pas.

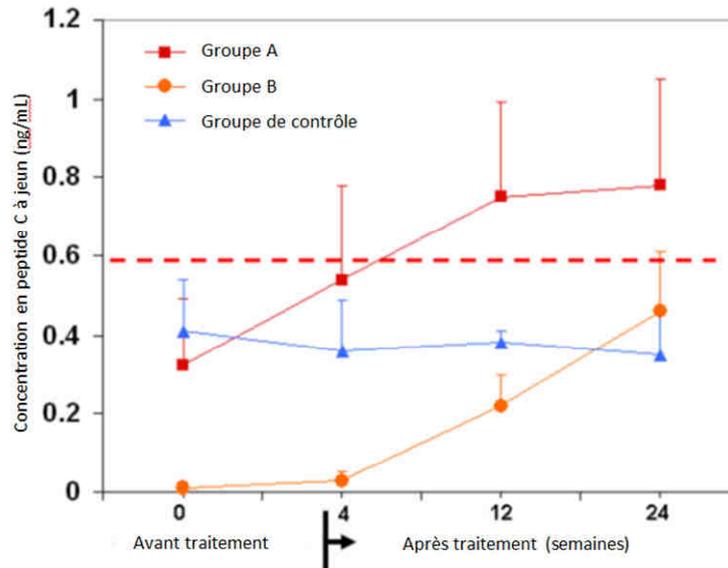


Figure 60 : Concentration en peptide C à jeun avant et après traitement (d'après Zao *et al*, 2012)

Les chercheurs ont aussi montré que la sécrétion de peptide C augmentait après un apport oral de glucose (ici 75g).

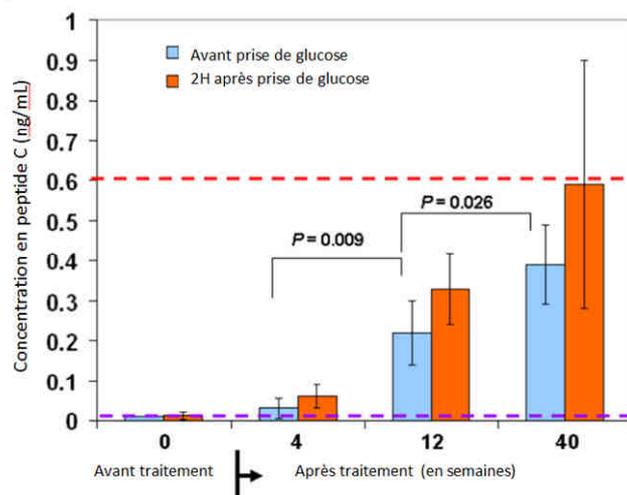


Figure 61 : Concentration en peptide C après un apport de glucose oral (d'après Zao *et al*, 2012)

Malgré ces résultats encourageants, les patients ne sont pas devenus totalement insulino-indépendants après l'intervention. Cependant, ce traitement a ici encore l'avantage de ne pas nécessiter de traitement immunosuppresseur même si les CSE ne proviennent pas du patient. En effet, les CSE ne sont pas introduites dans le corps du patient, elles restent fixées sur la machine.

IV.5. Les autres voies de recherche

Parmi les alternatives de traitement du DT1, d'autres formes de thérapie cellulaire sont actuellement en études.

Ces dernières années, les travaux des chercheurs se sont notamment orientés vers la production de cellules β matures à partir de cellules provenant d'autres tissus. Deux types cellulaires sont particulièrement à l'étude : les cellules hépatiques et les cellules de la moelle osseuse.

Intéressons-nous en premier lieu aux cellules hépatiques. Le choix des cellules hépatiques ne s'est pas fait au hasard, en effet le pancréas et le foie sont deux organes qui sont issus d'une même zone de l'endoderme digestif. De plus, en 2001, l'équipe du Dr Deutsch a montré que certaines cellules présentes dans l'endoderme embryonnaire auraient la capacité à se différencier soit en cellules pancréatiques, soit en cellules hépatiques [9].

Deux séries de travaux ont permis d'entrevoir la possibilité d'utiliser ces cellules hépatiques dans le traitement du DT1.

Tout d'abord, les travaux de Ferber *et al*, ces chercheurs ont injecté à des souris rendues diabétiques des adénovirus codant pour le facteur de transcription Pdx-1 (facteur essentiel dans la différenciation du pancréas). Les résultats ont montré une production d'insuline par ces souris, ce qui permettrait alors de réguler la glycémie de ces souris [13]. Trois ans plus tard, de nouveaux travaux, menés par l'équipe du Dr Kojima ont permis de confirmer ces données [23].

Il reste maintenant à comprendre comment ces cellules hépatiques se différencient en cellules capables de produire de l'insuline.

Intéressons-nous maintenant aux cellules de la moelle osseuse (MO). Actuellement, il existe deux interprétations différentes concernant le possible rôle thérapeutique de ces cellules dans le DT1.

Tout d'abord, les travaux de Janus *et al* montrent que des cellules de la MO pourraient se différencier en cellules β pancréatiques fonctionnelles [18].

Les travaux de Hess *et al*. suggèrent quant à eux que les cellules de la MO migreraient dans le pancréas pour se différencier en cellules endothéliales qui auraient la propriété d'induire une régénération des cellules β pancréatiques [19].

En conclusion, maintenant qu'il a été montré la capacité de différents types cellulaires à se différencier en cellules β fonctionnelles, il serait intéressant de s'attacher en détail à ces mécanismes de différenciation.

IV.6. Prévention

Les recherches actuelles s'orientent également vers la prévention du DT1, en particulier pour tenter de limiter son apparition chez des sujets à risque ou chez des sujets chez qui une insulite a déjà été diagnostiquée.

Une des recherches les plus avancées dans ce domaine concerne l'utilisation du Diamyd®. Chez le diabétique de type 1, les anticorps détruisent des protéines des cellules β , dont en général la GAD65 (Glutamic Acid Decarboxylase). L'idée a donc été de produire une sorte de « vaccin » avec ce GAD65 afin de détourner l'action des anticorps vers les protéines injectées. Ainsi, on conserve le plus longtemps possible la sécrétion d'insuline. L'idéal serait donc de vacciner le plus tôt possible afin de préserver la fonction de ces cellules β . Après des essais cliniques de phase 2 prometteurs, les résultats des essais de phase 3 ont été publiés en janvier 2012 [28].

L'essai a porté sur 334 patients diabétiques de type 1, âgés de 10 à 20 ans, ayant des concentrations de peptide C à jeun supérieures à 0,1nmol/L et présentant des taux d'anti GAD65 détectables dans leur sérum (environ 100 unités par mL). Ces patients avaient tous un diagnostic de DT1 datant de moins de 3 mois.

La base du traitement est d'injecter du GAD65 associé à un adjuvant, l'alun (GAD-A). Différents protocoles ont été testés : 4 doses de GAD-A ; 2 doses de GAD-A suivies de 2 doses placebo et 4 doses placebo.

L'administration de GAD-A n'a pas montré de résultats significatifs durant les 15 mois d'étude. La concentration de peptide C subit la même baisse dans les 3 groupes, signe que la sécrétion d'insuline diminue et donc que les cellules β sont détruites malgré le traitement.

Ces résultats décevants ne sont pas en accord avec l'étude de phase 2 initialement réalisée qui avait montré une nette amélioration, c'est-à-dire que la dégradation des cellules β était retardée grâce à l'injection de GAD-A [27].

Plusieurs hypothèses sont évoquées, notamment les variations saisonnières. En effet, les patients ayant reçu le traitement au printemps ont eu des résultats significatifs. Cette période correspond à celle où ont été réalisés les essais de phase 2. La saison pourrait donc avoir une incidence sur la réussite du traitement. [28]

De plus, les essais ont été réalisés au moment de la grippe porcine, où il y a eu une vaccination massive de la population, en particulier de ces patients. Cette vaccination aurait pu avoir des conséquences sur l'efficacité du traitement par GAD-A.

Il subsiste donc encore des interrogations face à ce traitement par GAD-A, mais les résultats prometteurs des essais de phase 2 laissent entrevoir des possibilités de recherche dans cette voie.

CONCLUSION

En 2011, on comptait 19 millions de diabétiques de type 1 dans le monde. Le traitement de cette pathologie chronique repose sur les injections d'insuline.

De nombreux progrès ont été réalisés depuis la découverte de l'insuline. En effet, de la mise au point des analogues de l'insuline en passant par les pompes à insuline et enfin par les enseignements d'éducation thérapeutique, la qualité de vie des diabétiques de type 1 s'est nettement améliorée.

L'insulinothérapie reste donc indispensable à la survie du patient diabétique. Ce traitement permet de limiter l'apparition des complications micro et macrovasculaires liées à la maladie. Cependant dans de nombreux cas il ne permet pas d'obtenir un équilibre glycémique satisfaisant. De plus, cet équilibre est au prix de contrôles glycémiques pluriquotidiens pour le patient.

C'est pourquoi de nombreux axes de recherches sont actuellement en cours afin de trouver non pas un traitement palliatif comme c'est le cas à l'heure actuelle, mais un traitement curatif mais aussi préventif. Ces protocoles de recherche se sont orientés dans différents domaines.

Tout d'abord, certains traitements tels que la greffe de pancréas et d'îlots de Langerhans sont aujourd'hui déjà expérimentés chez des patients. Mais ces traitements ont leurs limites, ils dépendent de la disponibilité des greffons et sont limités à quelques cas bien particuliers. De plus, ils nécessitent la prise d'un traitement immunosuppresseur.

Le pancréas artificiel, autre grand axe de recherche, serait capable d'ajuster la quantité d'insuline injectée en fonction de la glycémie du patient. Cette avancée technologique pourrait être une alternative aux greffes.

Enfin, d'autres équipes de chercheurs s'intéressent à des traitements issus de cellules souches. Certains travaux sont en phase 2 d'essai clinique et pourrait donc prochainement être étendus à plus grande échelle.

Ces axes de recherche multiples donnent des raisons d'espérer que la recherche dans le domaine du diabète de type 1 avance à grand pas et qu'à l'avenir plusieurs options thérapeutiques s'offrent aux diabétiques de type 1.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Alipio Z, Liao W, Roemer Ej, Waner M, Fink Lm, Ward Dc, Ma Y. Reversal of hyperglycemia in diabetic mouse models using induced-pluripotent stem (iPS)-derived pancreatic beta-like cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 13426-31.
2. Baertschiger RM, Morel P, Berney T. La transplantation d'îlots de Langerhans ou de pancréas dans le traitement du diabète de type 1. *Revue Médicale Suisse* 2006; 3068.
3. Borel J.P, Maquart F.X, Le Peuch C, Randoux A, Gillery P, Bellon G, Monboisse J.C, *Biochimie dynamique*, 2^{ème} édition. Editions de Boeck 1997; 400-5
4. Calafiore R, Basta G, Luca G, Lemmi A, Montanucci Mp, Calabrese G, Racanicchi L, Mancuso F, Brunetti P. Microencapsulated pancreatic islet allografts into nonimmunosuppressed patients with type 1 diabetes: first two cases. *Diabetes Care* 2006; 29: 137-8.
5. Catargi B, Meyer L, Melki V, Renard E, Jeandidier N. Comparison of blood glucose stability and HbA1C between implantable insulin pumps using U400 HOE 21PH insulin and external pumps using lispro in type 1 diabetic patients: a pilot study. *Diabetes Metab* 2002; 28: 133-7.
6. Cobelli C, Renard E, Kovatchev Bp, Keith-Hynes P, Ben Brahim N, Place J, Del Favero S, Breton M, Farret A, Bruttomesso D, Dassau E, Zisser H, Doyle Fj, 3rd, Patek Sd, Avogaro A. Pilot studies of wearable outpatient artificial pancreas in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: e65-7.
7. Couri Ce, Oliveira Mc, Stracieri Ab, Moraes Da, Pieroni F, Barros Gm, Madeira Mi, Malmegrim Kc, Foss-Freitas Mc, Simoes Bp, Martinez Ez, Foss Mc, Burt Rk, Voltarelli Jc. C-peptide levels and insulin independence following autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2009; 301: 1573-9.
8. Craig M.E., Hattersley A, Donaghue K.C. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 3-12.
9. Deutsch G, Jung J, Zheng M, Lora J, Zaret Ks. A bipotential precursor population for pancreas and liver within the embryonic endoderm. *Development* 2001; 128: 871-81.
10. Dewitt De, Dugdale Dc. Using new insulin strategies in the outpatient treatment of diabetes: clinical applications. *JAMA* 2003; 289: 2265-9.
11. Dewitt De, Hirsch Ib. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA* 2003; 289: 2254-64.

12. Felgner A. Enzymatic Assay Kits for Nutrients. Quantitative enzymatic determination of sucrose, glucose, fructose, starch and total dietary fiber in food and other materials. *AnalytiX* 2011; 7.
13. Ferber S, Halkin A, Cohen H, Ber I, Einav Y, Goldberg I, Barshack I, Seiffers R, Kopolovic J, Kaiser N, Karasik A. Pancreatic and duodenal homeobox gene 1 induces expression of insulin genes in liver and ameliorates streptozotocin-induced hyperglycemia. *Nat Med* 2000; 6: 568-72.
14. Green A, Gale Ea, Patterson Cc. Incidence of childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus: the EURODIAB ACE Study. *Lancet* 1992; 339: 905-9.
15. Grimaldi A. *Traité de diabétologie*, 2^{ème} édition. Paris : Flammarion 2009; 1044p.
16. Grimaldi A, Hartemann-Heurtier A, Halbron M, Sachon C, Jacqueminet S, Bosquet F, Masseboeuf N. *Guide pratique du diabète* , 4^{ème} édition, Issy-les-moulineaux : Editions Masson 2009; 286p.
17. Gruessner Ac, Sutherland De. Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of June 2004. *Clin Transplant* 2005; 19: 433-55.
18. Hess D, Li L, Martin M, Sakano S, Hill D, Strutt B, Thyssen S, Gray Da, Bhatia M. Bone marrow-derived stem cells initiate pancreatic regeneration. *Nat Biotechnol* 2003; 21: 763-70.
19. Ianus A, Holz Gg, Theise Nd, Hussain Ma. In vivo derivation of glucose-competent pancreatic endocrine cells from bone marrow without evidence of cell fusion. *J Clin Invest* 2003; 111: 843-50.
20. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med* 2006; 23: 857-66.
21. Kelly Wd, Lillehei Rc, Merkel Fk, Idezuki Y, Goetz Fc. Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery* 1967; 61: 827-37.
22. Kerner W. Implantable glucose sensors: present status and future developments. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109 Suppl 2: S341-6.
23. Kojima H, Fujimiya M, Matsumura K, Younan P, Imaeda H, Maeda M, Chan L. NeuroD-betacellulin gene therapy induces islet neogenesis in the liver and reverses diabetes in mice. *Nat Med* 2003; 9: 596-603.

24. Kuwabara T, Kagalwala M, Onuma Y, Ito Y, Warashina M, Terashima K, Sanosaka T, Nakashima K, Gage Fh, Asashima M. Insulin biosynthesis in neuronal progenitors derived from adult hippocampus and the olfactory bulb. *EMBO Mol Med*; 2011; 3: 742-54.
25. Langlois A. Optimisation de la revascularisation des îlots pancréatiques au cours de la transplantation : approche génétique ou pharmacologique ? Thèse doctorat : sciences de la vie et de la santé : Université Louis Pasteur Strasbourg : 2008.
26. Largiader F, Kolb E, Binswanger U. A long-term functioning human pancreatic islet allotransplant. *Transplantation* 1980; 29: 76-7.
27. Ludvigsson J, Hjorth M, Cheramy M, Axelsson S, Pihl M, Forsander G, Nilsson No, Samuelsson Bo, Wood T, Aman J, Ortqvist E, Casas R. Extended evaluation of the safety and efficacy of GAD treatment of children and adolescents with recent-onset type 1 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2011; 54: 634-40.
28. Ludvigsson J, Krisky D, Casas R, Battelino T, Castano L, Greening J, Kordonouri O, Otonkoski T, Pozzilli P, Robert Jj, Veeze Hj, Palmer J, Samuelsson U, Elding Larsson H, Aman J, Kardell G, Neiderud Helsingborg J, Lundstrom G, Albinsson E, Carlsson A, Nordvall M, Fors H, Arvidsson Cg, Edvardson S, Hanas R, Larsson K, Rathsmann B, Forsgren H, Desaix H, Forsander G, Nilsson No, Akesson Cg, Keskinen P, Veijola R, Talvitie T, Raile K, Kapellen T, Burger W, Neu A, Engelsberger I, Heidtmann B, Bechtold S, Leslie D, Chiarelli F, Cicognani A, Chiumello G, Cerutti F, Vincenzo Zuccotti G, Gomez Gila A, Rica I, Barrio R, Clemente M, Lopez Garcia Mj, Rodriguez M, Gonzalez I, Lopez Jp, Oyarzabal M, Reeser Hm, Nuboer R, Stouthart P, Bratina N, Bratanic N, De Kerdanet M, Weill J, Ser N, Barat P, Bertrand Am, Carel Jc, Reynaud R, Coutant R, Baron S. GAD65 antigen therapy in recently diagnosed type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2012; 366: 433-42.
29. Machida M, Fujimaki S, Hidaka R, Asashima M, Kuwabara T. The insulin regulatory network in adult hippocampus and pancreatic endocrine system. *Stem Cells Int* 2012; 2012 : 8p.
30. Magnan C, Ktorza A. Production et sécrétion de l'insuline par la cellule β pancréatique. *EMC-endocrinologie* 2005; 241-64.
31. Marks D.B. Biochimie, Liège : Editions Pradel, 2005; 359p.
32. Mosaad Ym, Auf Fa, Metwally Ss, Elsharkawy Aa, El-Hawary Ak, Hassan Rh, Tawhid Ze, El-Chennawi Fa. HLA-DQB1* alleles and genetic susceptibility to type 1 diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2012; 3: 149-55.
33. Noguchi H. Stem cells for the treatment of diabetes. *Endocr J* 2007; 54: 7-16.

34. Park Ih, Zhao R, West Ja, Yabuuchi A, Huo H, Ince Ta, Lerou Ph, Lensch Mw, Daley Gq. Reprogramming of human somatic cells to pluripotency with defined factors. *Nature* 2008; 451: 141-6.
35. Rafael E, Tibell A, Ryden M, Lundgren T, Savendahl L, Borgstrom B, Arnelo U, Isaksson B, Nilsson B, Korsgren O, Permert J. Intramuscular autotransplantation of pancreatic islets in a 7-year-old child: a 2-year follow-up. *Am J Transplant* 2008; 8: 458-62.
36. Renard E, Bouteleau S, Jacques-Apostol D, Lauton D, Gibert-Boulet F, Costalat G, Bringer J, Jaffiol C. Insulin underdelivery from implanted pumps using peritoneal route. Determinant role of insulin pump compatibility. *Diabetes Care* 1996; 19: 812-7.
37. Renard E, Costalat G, Chevassus H, Bringer J. Artificial beta-cell: clinical experience toward an implantable closed-loop insulin delivery system. *Diabetes Metab* 2006; 32: 497-502.
38. Ryan Ea, Lakey Jr, Rajotte Rv, Korbutt Gs, Kin T, Imes S, Rabinovitch A, Elliott Jf, Bigam D, Kneteman Nm, Warnock Gl, Larsen I, Shapiro Am. Clinical outcomes and insulin secretion after islet transplantation with the Edmonton protocol. *Diabetes* 2001; 50: 710-9.
39. Ryan Ea, Paty Bw, Senior Pa, Bigam D, Alfadhli E, Kneteman Nm, Lakey Jr, Shapiro Am. Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes* 2005; 54: 2060-9.
40. Ryle Ap, Sanger F, Smith Lf, Kitai R. The disulphide bonds of insulin. *Biochem J* 1955; 60: 541-56.
41. Saltiel A, Kahn C. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001; 414: 799-806.
42. Santana A, Ensenat-Waser R, Arribas Mi, Reig Ja, Roche E. Insulin-producing cells derived from stem cells: recent progress and future directions. *J Cell Mol Med* 2006; 10: 866-83.
43. Schroeder Is, Rolletschek A, Blyszczuk P, Kania G, Wobus Am. Differentiation of mouse embryonic stem cells to insulin-producing cells. *Nat Protoc* 2006; 1: 495-507.
44. Skyler Js, Ricordi C. Stopping type 1 diabetes: attempts to prevent or cure type 1 diabetes in man. *Diabetes* 2011; 60: 1-8.
45. Soltesz G, Patterson Cc, Dahlquist G. Worldwide childhood type 1 diabetes incidence--what can we learn from epidemiology? *Pediatr Diabetes* 2007; 8 (Suppl 6): 6-14.
46. Spinas G.A, Lehmann R. Diabète sucré: Diagnostic, classification et pathogenèse. *Forum Med Suisse* 2001; 20: 519-25.

47. The diabetes control and complication trial research group : implementation of treatment protocols in the diabetes control and complication Trial. *Diabetes Care* 1995; 18: 361-76.
48. Vantyghem Mc, Kerr-Conte J, Arnalsteen L, Sergent G, Defrance F, Gmyr V, Declerck N, Raverdy V, Vandewalle B, Pigny P, Noel C, Pattou F. Primary graft function, metabolic control, and graft survival after islet transplantation. *Diabetes Care* 2009; 32: 1473-8.
49. Venugopalan R, Mccann T.W, Mackowiak L, Dassau E, Patek S.D, Anhalt H. Performance Metrics of the Hypoglycemia-Hyperglycemia Minimizer (HHM) System in a Closed-Loop Feasibility Study. ADA scientific sessions 2012.
50. Verge D. Insulinothérapie : nouvelles molécules et voies d'administration. *Médecine sciences* 2004; 20: 986-98.
51. Vialettes B, Raccach D, Les analogues de l'insuline. Condé sur Noireau : Editions John Libbey Eurotext 2006; 194p.
52. Voltarelli Jc, Couri Ce, Stracieri Ab, Oliveira Mc, Moraes Da, Pieroni F, Coutinho M, Malmegrim Kc, Foss-Freitas Mc, Simoes Bp, Foss Mc, Squiers E, Burt Rk. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2007; 297: 1568-76.
53. Zhao Y, Jiang Z, Zhao T, Ye M, Hu C, Yin Z, Li H, Zhang Y, Diao Y, Li Y, Chen Y, Sun X, Fisk Mb, Skidgel R, Holterman M, Prabhakar B, Mazzone T. Reversal of type 1 diabetes via islet beta cell regeneration following immune modulation by cord blood-derived multipotent stem cells. *BMC Med* 2012; 10: 3.
54. Zinman B. The physiologic replacement of insulin. An elusive goal. *N Engl J Med* 1989; 321: 363-70.
55. Zulewski H, Abraham Ej, Gerlach Mj, Daniel Pb, Moritz W, Muller B, Vallejo M, Thomas Mk, Habener Jf. Multipotential nestin-positive stem cells isolated from adult pancreatic islets differentiate ex vivo into pancreatic endocrine, exocrine, and hepatic phenotypes. *Diabetes* 2001; 50: 521-33.
56. <http://www.a1cnow.com> (consulté en juillet 2012)
57. <https://www.accu-chek.fr/fr> (consulté en mai 2012)
58. <http://www.adiph.org> (consulté en mai 2012)
59. <http://www.afd.asso.fr> (consulté de juin à septembre 2012)
60. <http://www.agence-biomedecine.fr> (consulté en septembre 2012)

61. <http://ansm.sante.fr> (consulté en mai 2012)
62. <http://www.aywaille1.be> (consulté en mai 2012)
63. <http://www.bd.com/fr> (consulté en juillet 2012)
64. <http://www.biodeug.com> (consulté en juillet 2012)
65. <http://blog-svt.blogspot.fr> (consulté en juin 2012)
66. <http://www.cefo-p-sd.be> (consulté en juin 2012)
67. <http://www.chups.jussieu.fr> (consulté en août 2012)
68. <http://cochin.inserm.fr> (consulté en août 2012)
69. <http://www.diabaide.ch> (consulté en juin 2012)
70. <http://www.diabetes.org> (consulté en juin 2012)
71. <http://www.diabsurf.com> (consulté en mai 2012)
72. <http://www.doctissimo.fr> (consulté en juin 2012)
73. <http://www.ead.univ-angers.fr> (consulté en juin 2012)
74. <http://www.eclairersurlapompe.fr> (consulté en mai 2012)
75. <http://www.etatsgenerauxdelabioethique.fr> (consulté en septembre 2012)
76. <http://www.exobiologie.info> (consulté en juin 2012)
77. <http://www.ftlpo.net> (consulté en juin 2012)
78. <http://genet.univ-tours.fr> (consulté en juillet 2012)
79. <http://www.glucomaitre.com> (consulté en juin 2012)
80. <http://www.invs.sante.fr> (consulté en mai 2012)
81. <http://www.ladocumentationfrancaise.fr> (consulté en septembre 2012)
82. <http://www.medatice-grenoble.fr> (consulté en mai 2012)
83. <http://www.medicopedia.net> (consulté en mai 2012)
84. <http://www.memobio.fr> (consulté en mai 2012)

85. <http://www.mylife-diabetescare.fr> (consulté en juin 2012)
86. <http://pharmrev.aspetjournals.org> (consulté en juin 2012)
87. <http://www.sante-limousin.fr> (consulté en juin 2012)
88. <http://www.snv-jussieu.fr> (consulté en mai 2012)
89. <http://spiral.univ-lyon.fr> (consulté en septembre 2012)
90. <http://stapscrew.free.fr> (consulté en juillet 2012)
91. <http://svt.ac-dijon.fr> (consulté en juillet 2012)
92. <http://www.ucdenver.edu> (consulté en juillet 2012)
93. <http://www.uel.education.fr> (consulté en juillet 2012)
94. <http://www3.univ-lille2.fr> (consulté en août 2012)
95. <http://www.univ-nantes.fr> (consulté en juin 2012)
96. <http://www.visceral-surgery.ch> (consulté en septembre 2012)
97. <http://www.vitalaire.fr> (consulté en juillet 2012)
98. <http://www.vivreavecundiabete.com> (consulté en juillet 2012)

MARSOLLIER Natacha

Titre de la thèse :

Thérapeutiques actuelles et perspectives de traitement du diabète de type 1

Résumé de la thèse :

En 2011, on comptait dans le monde 346 millions de diabétiques dont 19 millions de diabétiques de type 1. Cette maladie auto-immune de révélation soudaine nécessite un traitement pour la survie des sujets ainsi qu'une vigilance pluriquotidienne. Depuis plus de 50 ans, le traitement du diabète de type 1 (DT1) repose sur l'insulinothérapie. Ce traitement est exigeant, tant au niveau du temps qu'y consacre le sujet diabétique qu'au niveau des connaissances nécessaires au patient pour ajuster ses doses d'insuline.

Malgré l'insulinothérapie, le DT1 entraîne un grand nombre de complications à long terme à l'origine le plus souvent des causes du décès du sujet.

Les thérapeutiques actuelles (analogues de l'insuline, insulinothérapie fonctionnelle, pompes à insuline) permettent une meilleure prise en charge du diabète de type 1 et donc une diminution des complications.

Cependant trouver un moyen de s'affranchir à la fois des injections d'insuline et de la surveillance de la glycémie, est une voie de recherche dans laquelle de nombreuses équipes sont engagées et qui fournit des résultats qui semblent prometteurs.

Mots-clés :

DIABÈTE DE TYPE 1, INSULINOTHERAPIE, GLYCEMIE, POMPE IMPLANTABLE,
PANCREAS ARTIFICIEL, GREFFE

Jury :

PRÉSIDENT : M. Jean-Marie BARD, PU-PH Biochimie
UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques - Nantes

Membres du jury : Mme Edith BIGOT, MCU-PH Biochimie
UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques - Nantes
M. Marc PAHUD, Pharmacien
